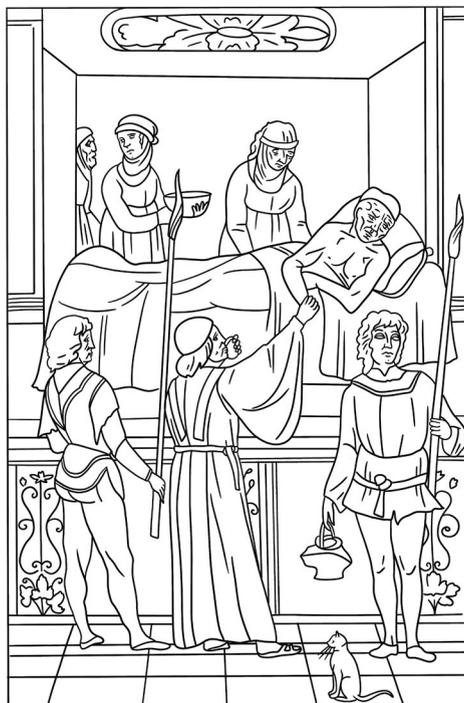


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
7.2021

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Коммерческий отдел:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
i.agafonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4

По вопросам публикаций:
therarchive@hpmr.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 16.07.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

7.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы гематологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), А.В. СТАРОДУБОВА (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),

K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

**Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia**

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:

therarchive@hpmp.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 16.07.2021

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 000 copies.

Free price

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

7.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of hematology

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),

K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.Н. Паровичникова, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов, А.В. Кохно, З.Т. Фидарова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, А.И. Кашлакова, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, Е.П. Сысоева, В.Н. Двирнык, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Ю.В. Сидорова, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаяева, В.Г. Савченко

Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лейкозы

К.И. Зарубина, Е.Н. Паровичникова, В.Л. Сурин, О.С. Пшеничникова, О.А. Гаврилина, Г.А. Исинова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, Т.Н. Обухова, Е.Е. Никулина, А.Б. Судариков, В.Г. Савченко

Диагностика синдрома Ли–Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом

Лимфомы

В.И. Воробьев, Э.Г. Гемджян, Л.В. Федорова, Н.Б. Михайлова, Р.К. Ильясов, Л.П. Калейкина, О.С. Трубякова, К.Д. Капланов, Е.В. Мельниченко, Е.В. Мартынова, Е.П. Яковлева, О.Ю. Ли, Е.В. Тарасенко, Е.П. Чумакова, Н.Б. Булиева, Е.С. Нестерова, О.В. Марголин, В.А. Жеребцова, Л.С. Бутаев, В.В. Птушкин

Пятилетний опыт терапии ибрутинибом рецидивов и рефрактерных форм лимфомы из клеток мантийной зоны в условиях реальной российской клинической практики

Множественная миелома

М.В. Фирсова, Л.П. Менделеева, Е.Н. Паровичникова, М.В. Соловьев, Л.А. Кузьмина, Н.В. Рисинская, Т.В. Абрамова, И.В. Гальцева, В.Г. Савченко

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой

В.А. Жеребцова, В.И. Воробьев, Э.Г. Гемджян, М.А. Ульянова, М.В. Черников, В.Л. Иванова, О.Ю. Виноградова, В.В. Птушкин

Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике

EDITORIAL ARTICLE

753 *Elena N. Parovichnikova, Irina A. Lukianova, Vera V. Troitskaya, Mikhail Yu. Drovkov, Larisa A. Kuzmina, Andrei N. Sokolov, Alina V. Kokhno, Zalina T. Fidarova, Irina V. Galtseva, Yuliya O. Davydova, Anastasiia I. Kashlakova, Elena O. Gribanova, Evgenii E. Zvonkov, Elena P. Sysoeva, Valentina N. Dvirnyk, Tatiana N. Obukhova, Andrei B. Sudarikov, Yuliya V. Sidorova, Sergei M. Kulikov, Yuliia A. Chabaeva, Valerii G. Savchenko*

Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects

ORIGINAL ARTICLES

Leucosis

763 *Kseniia I. Zarubina, Elena N. Parovichnikova, Vadim L. Surin, Olesia S. Pshenichnikova, Olga A. Gavrilina, Galina A. Isinova, Vera V. Troitskaya, Andrei N. Sokolov, Irina V. Galtseva, Nikolai M. Kapranov, Juliia O. Davydova, Tatiana N. Obukhova, Elena E. Nikulina, Andrei B. Sudarikov, Valerii G. Savchenko*

Li–Fraumeni syndrome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia

Lymphomas

770 *Vladimir I. Vorobyev, Eduard G. Gemdzhian, Liudmila V. Fedorova, Natalia B. Mikhailova, Ridvan K. Ilyasov, Liliia P. Kaleikina, Olga S. Trubyakova, Kamil D. Kaplanov, Elena V. Melnichenko, Elena V. Martynova, Elena P. Yakovleva, Olga Yu. Li, Elena V. Tarasenko, Elena P. Chumakova, Natalia B. Bulieva, Ekaterina S. Nesterova, Oleg V. Margolin, Vera A. Zherebtsova, Lev S. Butaev, Vadim V. Ptushkin*

Five year experience in ibrutinib therapy for relapsed and refractory mantle cell lymphoma in real world Russian clinical practice

Multiple myeloma

778 *Maiia V. Firsova, Larisa P. Mendeleeva, Elena N. Parovichnikova, Maksim V. Solovov, Larisa A. Kuzmina, Natalia V. Risinskaya, Tatiana V. Abramova, Irina V. Galtseva, Valerii G. Savchenko*

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

785 *Vera A. Zherebtsova, Vladimir I. Vorobyev, Eduard G. Gemdzhian, Margarita A. Ulyanova, Mikhail V. Chernikov, Valentina L. Ivanova, Olga Yu. Vinogradova, Vadim V. Ptushkin*

Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

О.А. Гаврилина, В.С. Дубов, В.В. Троицкая, А.М. Ковригина, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, А.Б. Судариков, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

Первично-множественная опухоль гемопоэтической ткани: миелоидная саркома в сочетании с лимфомой из клеток мантийной зоны

А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, К.С. Шашкина, Е.К. Егорова, А.М. Ковригина, А.Б. Судариков, Л.А. Горгидзе
Тромбозы у больных с миелопролиферативными новообразованиями

Э.И. Кольгаева, В.А. Васильева, Л.А. Кузьмина, М.Ю. Дроков, М.В. Довыденко, З.В. Конова, Д.И. Чеботарев, А.М. Ковригина, Д.В. Камельских, Т.В. Гапонова, М.А. Соколова, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян, М.А. Масчан, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

Повторная трансплантация гаплоидентичных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с $\alpha\beta$ -клеточной/CD19-деплецией у больного первичным миелофиброзом

А.Е. Щеккина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, Н.М. Арапова, С.Ю. Бронякина, Е.С. Котова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан, В.Г. Савченко

Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором

А.В. Лучкин, Е.А. Михайлова, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, А.М. Ковригина, С.А. Глинкина, В.Н. Двирнык, Е.В. Райкина, А.В. Павлова, И.А. Демина, Е.Н. Паровичникова
Семейный случай врожденного дискератоза

ОБЗОРЫ

Г.М. Галстян, А.А. Масчан, Е.Е. Клебанова, И.И. Калинина

Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу–Шульмана)

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Р.В. Пономарев, Е.А. Лукина

Болезнь Гоше: достижения и перспективы

CASE REPORTS

793 *Olga A. Gavrilina, Vitalii S. Dubov, Vera V. Troitskaya, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Irina V. Galtseva, Andrei B. Sudarikov, Tatiana N. Obukhova, Elena N. Parovichnikova, Valerii G. Savchenko*
Multiple primary tumor of hematopoietic tissue: myeloid sarcoma in combination with mantle cell lymphoma

800 *Anait L. Melikyan, Irina N. Subortseva, Elena A. Gilyazitdinova, Tamara I. Koloshejnova, Kristina S. Shashkina, Elena K. Egorova, Alla M. Kovrigina, Andrei B. Sudarikov, Lana A. Gorgidze*
Thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms

805 *Elmira I. Kolgaeva, Vera A. Vasilyeva, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Yu. Drovkov, Mariya V. Dovydenko, Zoya V. Konova, Dmitry I. Chebotarev, Alla M. Kovrigina, Denis V. Kamelskih, Tatyana V. Gaponova, Manana A. Sokolova, Irina N. Subortseva, Anait L. Melikyan, Mikhail A. Maschan, Elena N. Parovichnikova, Valerii G. Savchenko*
Repeated haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion in patient with primary myelofibrosis

811 *Antonina E. Shchekina, Gennadii M. Galstyan, Olga A. Gavrilina, Natalia M. Arapova, Svetlana Yu. Bronyakina, Ekaterina S. Kotova, Vera V. Troitskaya, Elena N. Parovichnikova, Mikhail A. Maschan, Valerii G. Savchenko*
Extracorporeal cytokine removal in chimeric antigen receptor T-cell therapy associated cytokine release syndrome in patient with acute lymphoblastic leukemia

818 *Anton V. Luchkin, Elena A. Mikhailova, Zalina T. Fidarova, Vera V. Troitskaya, Irina V. Galtseva, Alla M. Kovrigina, Svetlana A. Glinkina, Valentina N. Dvirnyk, Elena V. Raykina, Anna V. Pavlova, Irina A. Demina, Elena N. Parovichnikova*
A case report of familial dyskeratosis congenital

REVIEWS

826 *Gennadii M. Galstyan, Alexei A. Maschan, Elizaveta E. Klebanova, Irina I. Kalinina*
Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

HISTORY OF MEDICINE

830 *Rodion V. Ponomarev, Elena A. Lukina*
Gaucher disease: achievements and prospects

Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия

Е.Н. Паровичникова✉, И.А. Лукьянова, В.В. Троицкая, М.Ю. Дроков, Л.А. Кузьмина, А.Н. Соколов, А.В. Кохно, З.Т. Фидарова, И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, А.И. Кашлакова, Е.О. Грибанова, Е.Е. Звонков, Е.П. Сысоева, В.Н. Двирнык, Т.Н. Обухова, А.Б. Судариков, Ю.В. Сидорова, С.М. Куликов, Ю.А. Чабаева, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать результаты терапии больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) по протоколам ОМЛ-17 и модифицированному ОМЛ-17 (мОМЛ-17) в рамках двух последовательных пилотных исследований с целью разработки оптимальной химиотерапевтической стратегии в лечении больных ОМЛ в возрасте до 60 лет.

Материалы и методы. В исследование включены 89 больных ОМЛ в возрасте моложе 60 лет, получавших терапию согласно протоколам ОМЛ-17 и мОМЛ-17. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования осуществляли всем больным. Оценивали наличие мутаций в генах *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* методом фрагментного анализа. У 35 больных выполнили исследование на *mutTP53*, *mutRUNX1* методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS). Минимальную остаточную популяцию опухолевых клеток оценивали методом многоцветной проточной цитометрии. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.3.

Результаты. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 89,7% больных, пролеченных по интенсивным программам, и у 52,4% больных, получивших низкодозное воздействие. Рефрактерными к терапии оказались 8,8% больных, пролеченных интенсивно, и 38% – не ответили на низкодозное воздействие. Показатель ранней летальности составил 3%. Общая и безрецидивная 3-летняя выживаемость всех больных, включенных в 2 последовательных исследования, составили 60 и 67% соответственно. Значимым стал показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) после 1-го курса индукционной терапии. Трехлетняя безрецидивная выживаемость тех больных, у кого ПР достигнута после 1-го индукционного курса и МОБ не выявлена (получен МОБ-негативный статус), составила 90% в сравнении с 43% у тех, у кого при достижении ПР после 1-го курса определялся МОБ-позитивный статус ($p=0,00001$).

Заключение. Ключевой фактор, существенно влияющий на долгосрочные результаты терапии, – это показатель МОБ после 1-го курса индукции.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, минимальная остаточная болезнь, группа риска, трансплантация аллогенных стволовых клеток

Для цитирования: Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., Дроков М.Ю., Кузьмина Л.А., Соколов А.Н., Кохно А.В., Фидарова З.Т., Гальцева И.В., Давыдова Ю.О., Кашлакова А.И., Грибанова Е.О., Звонков Е.Е., Сысоева Е.П., Двирнык В.Н., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Сидорова Ю.В., Куликов С.М., Чабаева Ю.А., Савченко В.Г. Разработка программной терапии больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет, основанной на принципах дифференцированного воздействия. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 753–762. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946

Информация об авторах / Information about the authors

✉Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. Тел.: +7(495)612-43-13; e-mail: elenap@blood.ru; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Лукьянова Ирина Анатольевна – врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром. ORCID: 0000-0002-8337-2242

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. ген. дир. по лечебной работе, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, рук. сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, врач-гематолог. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ТКМ. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Соколов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Кохно Алина Владимировна – канд. мед. наук, нач. клинично-диагностического отд. ORCID: 0000-0003-0261-5941

Фидарова Залина Таймуразовна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром. ORCID: 0000-0003-0934-6094

✉Elena N. Parovichnikova. E-mail: elenap@blood.ru; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Irina A. Lukianova. ORCID: 0000-0002-8337-2242

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Mikhail Yu. Drovkov. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Larisa A. Kuzmina. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Andrei N. Sokolov. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Alina V. Kokhno. ORCID: 0000-0003-0261-5941

Zalina T. Fidarova. ORCID: 0000-0003-0934-6094

Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects

Elena N. Parovichnikova✉, Irina A. Lukianova, Vera V. Troitskaya, Mikhail Yu. Drovkov, Larisa A. Kuzmina, Andrei N. Sokolov, Alina V. Kokhno, Zalina T. Fidarova, Irina V. Galtseva, Yuliya O. Davydova, Anastasiia I. Kashlakova, Elena O. Gribanova, Evgenii E. Zvonkov, Elena P. Sysoeva, Valentina N. Dvirnyk, Tatiana N. Obukhova, Andrei B. Sudarikov, Yuliya V. Sidorova, Sergei M. Kulikov, Yuliia A. Chabaeva, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the results of treatment in patients with acute myeloid leukemia (AML) within protocols AML-17 and modified AML-17 (mOML-17) as part of two consecutive pilot studies in order to develop the best treatment strategy for AML patients aged below 60 years.

Materials and methods. The study included 89 AML patients who were aged below 60 years and received treatment within the AML-17 and mOML-17 protocols. Cytogenetic and molecular genetic studies were performed in all patients. The presence of mutations in the *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA* genes was assessed by fragment analysis. 35 patients underwent a study for mut*TP53*, mut*RUNX1* using next generation sequencing (NGS). The minimum residual population of tumor cells was evaluated by multicolor flow cytometry. Statistical analysis was performed using the procedures of the SAS 9.3 package.

Results. Complete remission (CR) was achieved in 89.7% of patients treated with intensive chemotherapy (CT) courses and in 52.4% of patients treated with low-dose CT courses. 8.8% of intensively treated patients were refractory to therapy, and 38% did not respond to low-dose exposure. The early mortality rate was 3%. The overall survival and disease-free 3-year survival for patients included in 2 consecutive studies was 60% and 67%, respectively. The level of minimal residual disease (MRD) after the first course of induction CT was an important prognostic indicator. The three-year relapse-free survival for patients in whom CR was achieved after the first course of induction CT and in whom MRD was not detected (MRD-negative status was obtained) was 90% compared to 43% for patients who were MRD positive after the first course of induction CT ($p=0.00001$).

Conclusion. The key factor that significantly affects the long-term results of therapy is the rate of MRD after the first course of induction CT.

Keywords: acute myeloid leukemia, minimal residual disease, risk group, transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

For citation: Parovichnikova EN, Lukianova IA, Troitskaia VV, Drovkov MYu, Kuzmina LA, Sokolov AN, Kokhno AV, Fidarova ZT, Galtseva IV, Davydova YuO, Kashlakova AI, Gribanova EO, Zvonkov EE, Sysoeva EP, Dvirnyk VN, Obukhova TN, Sudarikov AB, Sidorova YuV, Kulikov SM, Chabaeva YA, Savchenko VG. Development of program therapy for patients with acute myeloid leukemia under the age of 60 years, based on the principles of differentiated effects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 753–762. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200946

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Давыдова Юлия Олеговна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики научно-клинической лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Yuliya O. Davydova. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Кашлакова Анастасия Игоревна – врач-стажер отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-3548-8929

Anastasiia I. Kashlakova. ORCID: 0000-0002-3548-8929

Грибанова Елена Олеговна – канд. мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-4155-7820

Elena O. Gribanova. ORCID: 0000-0002-4155-7820

Звонков Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0002-9669-8482

Evgenii E. Zvonkov. ORCID: 0000-0002-9669-8482

Сысоева Елена Павловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний. ORCID: 0000-0002-5056-9540

Elena P. Sysoeva. ORCID: 0000-0002-5056-9540

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кариологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. научно-клинической лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Сидорова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Yuliya V. Sidorova. ORCID: 0000-0003-1936-0084

Куликов Сергей Михайлович – канд. техн. наук, зав. информационно-аналитическим отд. ORCID: 0000-0002-6288-7570

Sergei M. Kulikov. ORCID: 0000-0002-6288-7570

Чабаева Юлия Александровна – канд. техн. наук, зам. зав. информационно-аналитическим отд. ORCID: 0000-0001-8044-598X

Yuliia A. Chabaeva. ORCID: 0000-0001-8044-598X

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Введение

Современное лечение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у больных в возрасте от 18 до 60 лет в значительной мере унифицировано. Так, в Европейских клинических рекомендациях 2017 г. (Европейская сеть по изучению лейкозов, European LeukemiaNet – ELN, 2017) на этапе индукции всем больным моложе 60 лет предлагают выполнение программы «7+3». Американские эксперты в последней версии рекомендаций National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2021) рассматривают более дифференцированный подход, основанный на результатах исходных молекулярно-генетических исследований и на итогах рандомизированных исследований [1, 2].

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) рассматривается как этап программного лечения фактически у всех больных ОМЛ, за исключением больных из группы благоприятного прогноза с быстрым клиренсом опухолевого клона [1, 2]. Все принципы стратификации больных основаны на исходных молекулярно-генетических характеристиках лейкоемического клона. И фактически нет информации о том, какова эффективность и есть ли необходимость вообще выполнять аллоТГСК у больных, у которых быстро получена полная ремиссия (ПР) и отсутствует минимальная остаточная популяция опухолевых клеток. Еще в 2012 г. группа экспертов из ELN пришла к консенсусу в том, что рекомендовать аллоТГСК больным ОМЛ в первой ПР (1ПР) следует, если предполагается увеличить вероятность общей выживаемости (ОВ) у них на 10% и более [3].

Цель исследования – анализ результатов терапии больных ОМЛ по протоколам ОМЛ-17 и модифицированного ОМЛ-17 (МОМЛ-17) в рамках двух последовательных пилотных исследований с целью разработки оптимальной химиотерапевтической стратегии в лечении больных ОМЛ в возрасте до 60 лет.

Материалы и методы

С января 2017 г., когда инициировано исследование ОМЛ-17, по март 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» включены 89 больных, из них в ОМЛ-17 – 50 больных, в МОМЛ-17 – 39 больных. Медиана возраста всех больных составила 38 лет (17–59), мужчин – 36, женщин – 53.

Цитогенетическое, включая исследование FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*), молекулярно-генетическое исследования осуществляли всем больным. Методом фрагментного анализа оценивали наличие мутаций в генах: *fms*-подобная тирозинкиназа 3 (*FLT3*), нуклеофосмин 1 (*RUNX1*), гене, кодирующем транскрипционный фактор D (ССААЕ/enhancer-binding protein α – *CEBPA*). У 35 больных выполнили исследование на *mutTP53* (ген-онкосупрессор P53), ген, *runt*-подобный транскрипционный фактор 1 (*runt-related transcription factor 1* – *mutRUNX1*) методом секвенирования нового поколения (*next generation sequencing* – NGS), и эту информацию учитывали при формировании групп риска в соответствии с классификацией ELN-2017 [1].

Протокол ОМЛ-17 предусматривал больным ОМЛ из группы благоприятного и промежуточного прогноза по цитогенетике в качестве 1-го индукционного курса классическую программу «7+3»: даунорубин 60 мг/м² 1 раз в день 1–3-й дни и цитарабин 200 мг/м² в день в виде непрерывной инфузии 1–7-й дни. Второй курс индукции FLARIDA, составленный на основе программы FLA-G-Ida, состоял из цитарабина в средних дозах (1,5 г/м²) через 2 ч после

введения флударабина (25 мг/м² в 1–5-й дни) и идарубицина (8 мг/м², 1, 3-й дни). Этот курс повторяли и в качестве консолидации. Для больных из группы неблагоприятного прогноза по итогам цитогенетического анализа (аномалии, ассоциированные с миелодиспластическим синдромом – МДС) предложен на этапе индукционного воздействия не классический курс «7+3», а программа низкодозного длительного цитостатического воздействия с гипометилирующим праймингом (AZA/DAC-Ida-ARA-C – азацитидин/децитабин + идарубицин + цитарабин), ранее у таких больных не применявшаяся, но положительно зарекомендовавшая себя в терапии больных ОМЛ, развившихся из МДС [4].

С января 2019 г. этот проект ОМЛ-17 модифицирован (МОМЛ-17): в качестве 2 индукционных курсов у больных из группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза по классификации ELN-2017 (за исключением больных ОМЛ с изменениями, свойственными миелодисплазией, – ОМЛ/исМДС стали применять 2 курса «7+3», а в качестве консолидации – 2 курса FLA-G. Больным же с аномалиями, ассоциированными с МДС, как и в исходном проекте, использовали программу AZA/DAC-Ida-ARA-C. При отнесении больных в категорию ОМЛ/исМДС и, соответственно, лечению их по программе AZA/DAC-Ida-ARA-C нами сделаны некоторые исключения: включены больные с *inv3/t(3;3)(q21;q26.2)* и *t(6;9)*, которых по классификации Всемирной организации здравоохранения не относят к ОМЛ/исМДС [5].

Клинико-лабораторные характеристики больных на момент диагностики ОМЛ в двух исследованиях с отдельным представлением данных о больных из группы ОМЛ/исМДС, пролеченных по протоколу AZA-Ida-ARA-C, представлены в табл. 1.

Больные в ПР из группы благоприятного и промежуточного прогноза после завершения курсов индукции/консолидации рандомизированы на два варианта поддерживающей терапии: 6 курсов «5+5» или постоянная 2-летняя поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом. Всем больным из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза в период 1ПР предусматривали выполнение аллоТГСК как запланированного этапа программной терапии. Больным из группы благоприятного прогноза аллоТГСК выполняли при персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ) после 4 курсов индукции/консолидации при наличии гиперлейкоцитоза в дебюте заболевания. Всем больным выполняли детекцию МОБ методом проточной цитометрии после 1, 2-го индукционных курсов, перед и после аллоТГСК.

В общей сложности из 89 больных, включенных в 2 последовательных исследования, у 21 применен протокол низкодозного воздействия. Однако необходимо отметить, что у 7 (33%) из них 1-м курсом стал «7+3», поскольку информация о неблагоприятных изменениях кариотипа поступила позже. Потом эти больные переведены на AZA-Ida-ARA-C. Все они анализируются в одной группе ОМЛ/исМДС. Но нами представлена информация по эффективности терапии в зависимости от того, какой курс стал 1-м – «7+3» или AZA-Ida-ARA-C.

У 68 больных без неблагоприятных аномалий 1-м курсом стал «7+3». Отклонения от протокола зафиксированы у 2 из 38 больных в исследовании ОМЛ-17 и у 2 из 30 в МОМЛ-17 (переход на цитарабин в малых дозах вследствие развития тяжелых осложнений после стандартных курсов «7+3»). Также по программе раннего доступа 1 больному на протоколе AZA-Ida-ARA-C и 4 больным на МОМЛ-17 на этапе консолидации ремиссии был назначен мидостаурин после выявления у них мутаций в гене *FLT3*.

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики больных
Table 1. Patient clinical and laboratory characteristics

	ОМЛ-17 (FLARIDA; n=38)	мОМЛ-17 (FLA-G; n=30)	Низкодозная программа (n=21)	Все больные (n=89)
Медиана возраста, лет (разброс)	35,5 (17–58)	37 (19–57)	41 (18–59)	38 (17–59)
М/Ж, абс (%)	15/23 (39/61)	12/18 (40/60)	9/12 (42,2/57,8)	36/53 (40,4/59,6)
Медиана лейкоцитов, ×10 ⁹ /л (разброс)	43,5 (0,5–360)	30 (1,1–174)	8,3 (0,8–144)	22 (0,5–360)
Доля больных с лейкоцитами >100×10 ⁹ /л	7/38 (18,4%)	9/30 (30%)	1/21 (4,8%)	17/89 (19,1%)
Медиана ЛДГ, ЕД/л (разброс)	1044 (205–8566)	1045 (250–21224)	818 (255–5233)	964 (205–21224)
Вовлечение ЦНС, абс. (%)	3/37 (8,1)	6/30 (20)	5/19 (26,3)	14/86 (16,3)
Благоприятная, абс. (%)	14	18		32 (36)
t(8;21)	3	4		7
inv16	3	3		6
biCEBPa	0	1		1
mutNPM1	7	6		13
mutNPM1+FLT3-ITD ^{low}	1	4		5
Промежуточная, абс. (%)	16	8	2*	26 (29)
НК без каких-либо из трех мутаций	6	5	1	12
НК wtNPM1+FLT3 ^{low}	1	2		3
НК mutNPM1+FLT3 ^{high}	2			2
НК CEBPa	1	1		2
+8	3			3
t(9;11)	1			1
другое	2		1	3
Группа риска по ELN-2017				
Неблагоприятная, абс. (%)	8	4	19	31 (35)
-7/7q-			10 (2 в составе КК)	10
Inv3, t(3;3). EVI1			3 (2 в составе МК)	3
-5/5q-*			4 (3 в составе КК)	4
Моносомный кариотип			4 (1 в составе КК)	4
Комплексный кариотип			8	8
Другой неблагоприятный:				
KMT2A	2	1	3 (в составе КК)	6
mutTP53,	1		1	2
mutRUNX1,	3 (1 с FLT3 ITD)			3
t(6;9)			1	1
НК+FLT3-ITD ^{high**}	3	3		6

Примечание. ЦНС – центральная нервная система; EVI1 (Ecotropic Virus Integration Site 1 Protein Homolog) – принимает участие в регуляции транскрипции, гемопоэзе, апоптозе, дифференцировке клеток; KMT2A – лизин метилтрансфераза 2A – ген, принимает участие в экспрессии генов на ранних этапах гемопоэза (ранее MLL); FLT3 ITD – мутация в гене FLT3 по типу внутренней тандемной дупликации; *вошли в группу ОМЛ/исМДС, пролеченных по «низкодозному» протоколу, так как имели полугодовой анамнез миелодисплазии; **НК+FLT3-ITD – НК и обнаружение FLT3-ITD с аллельным отношением более 0,5.

Таблица 2. Результаты индукционной терапии в зависимости от варианта протокола
Table 2. Results of induction therapy depending on the protocol option

	Все больные (2017–2020; n=89)	Интенсивные программы		Низкодозная программа (n=21)	
		ОМЛ-17 (FLARIDA; 2017–2018; n=38)	МОМЛ-17 (FLA-G; 2019–2020; n=30)	«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=7)	AZA-Ida-ARA-C (n=14)
ПР, абс. (%)	72 (81)	33 (86,8)	28 (93,3)	4 (57)	7 (50)
Рефрактерность, абс. (%)	14 (16)	4 (10,5)	2 (6,7)	2 (29)	6 (43)
Ранняя летальность, абс. (%)	3 (3)	1 (2,7)	0	1 (14)	1 (7)

Таблица 3. Достижение МОБ-негативного статуса у больных на разных протоколах после 1 или 2-го курса индукции

Table 3. Achievement of MRD-negative in patients on different protocols after the 1st or 2nd course of induction

	Все больные (2017–2020; n=89)	ОМЛ-17 (FLARIDA; 2017–2018; n=38)	МОМЛ-17 (FLA-G; 2019–2020; n=30)	Низкодозная программа	
				«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=7)	AZA-Ida-ARA-C (n=14)
ПР, абс. (%)	72 (81)	33 (86,8)	28 (93,3)	4 (57)	7 (50)
ПР1, абс. (%)	66 (74)	29 (76,3)	26 (86,7)	4 (57)	7 (50)
МОБ-1, абс. (%)	41/65* (63)	15/28* (53,6)	21/26 (80,8)	3/4 (75)	2/7 (28,6)
МОБ-2, абс. (%)	50/65* (76,9)	22/32* (68,8)	20/23* (87)	4/4 (100 %)	4/6 (67)

Примечание. ПР1 – ПР после 1-го курса, МОБ-1 – МОБ-негативный статус после 1-го курса, МОБ-2 – МОБ-негативный статус после 2 курсов; *у нескольких больных в ПР исследование МОБ не выполнено.

Таблица 4. Постремиссионные события в зависимости от протокола
Table 4. Post-remission events depending on the protocol

	Больные в ИПР				
	Все (n=72)	ОМЛ-17 (FLARIDA; n=33)	МОМЛ-17 (FLA-G; n=28)	Низкодозная программа (n=11)	
				«7+3» AZA-Ida-ARA-C (n=4)	AZA-Ida-ARA-C (n=7)
Смерть в ИПР, абс. (%)	3 (4,2)	–	2 (7,1)	–	1 (9)
Рецидивы, абс. (%)	16 (22)	12 (33,4)	2 (7,1)	–	2 (18)
АллоТГСК в ПР1, абс. (%)	29 (40,3)	14 (42,4)	10 (35,7)	–	7 (63,6)
Медиана времени до аллоТГСК, мес	5,0	5,3	3,8	–	3,8
АллоТГСК во 2-й ПР после развития рецидива	2	2	–	–	–

МОБ в лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга оценивали методом многоцветной проточной цитометрии. С 2017 по 2019 г. анализ проведен с помощью 6-цветного цитометра BD FACSCanto II (BD Biosciences, США), а с 2019 г. – 13-цветного цитометра CytoFLEX (Beckman Coulter, КНР).

Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.3.

Весь анализ выполнен по принципу «намерение лечить». Анализ осуществлен по состоянию данных исследования на момент 16.06.2020.

Результаты

Показатели эффективности индукционной терапии в каждом из протоколов представлены в **табл. 2**.

МОБ-статус оценивали у больных после каждого индукционного курса на момент восстановления показателей периферической крови. После 1-го курса МОБ-статус оценен

фактически у всех больных, у кого получена ПР после 1-го курса: у 65 (98,5%) из 66. После 2-го – у 65 (90,3%) из 72. Результаты по достижению МОБ-негативности представлены в **табл. 3**.

Информация о летальности в период ПР, числе рецидивов, доле аллоТГСК и медиане их выполнения отражены в **табл. 4**. Также внесены сведения о выполненных аллоТГСК у больных с рецидивами после достижения 2-й ПР.

Поскольку не обнаружено существенных отличий в эффективности индукционной терапии по программе ОМЛ-17 (FLARIDA) и МОМЛ-17 (FLA-G), больных из этих двух групп объединили для дальнейшего анализа в одну. Больных ОМЛ/исМДС всегда анализировали отдельно. Таким образом, оценка эффективности индукционного этапа по интенсивным программам с оценкой МОБ-статуса, постремиссионных событий в зависимости от группы риска по ELN-17 выполнена у 68 больных. Результаты представлены в **табл. 5**.

Трехлетняя ОБ и безрецидивная выживаемость (БРВ) всех больных, включенных в два последовательных иссле-

Таблица 5. Эффективность индукционной терапии и постремиссионные события у больных в зависимости от группы риска ELN-17 при применении интенсивных программ ОМЛ-17 (FLARIDA) и мОМЛ-17 (FLA-G)
Table 5. The effectiveness of induction therapy and post-remission events in patients depending on the risk group ELN-17 when using intensive programs acute myeloid leukemia (AML)-17 (FLARIDA) and modified acute myeloid leukemia – mAML-17 (FLA-G)

Показатели эффективности	Все больные, пролеченные по интенсивным программам (n=68)	Группа благоприятного риска (n=32)	Группа промежуточного риска (n=24)	Группа неблагоприятного риска (за исключением больных ОМЛ/исМДС; n=12)
ПР, абс. (%)	61 (89,7)	32 (100)	21 (87,5)	8 (66,7)
ПР1, абс. (%)	55 (81)	30 (93,8)	17 (70,8)	8 (66,7)
МОБ-1, абс. (%)	36/54* (66,7)	23/29 (79,3)	9/17 (52,9)	4 (50)
МОБ-2, абс. (%)	42/55* (76,4)	23/26 (88,5)	15/21 (71,4)	4 (50)
Ранняя летальность, абс. (%)	1 (1,5)	0	0	1 (8,3)
Смерть в 1ПР, абс. (%)	2 (3,3)	1 (3,1)	1 (4,8)	0
Рецидивы, абс. (%)	14 (22,9)	4 (12,5)	7(33,3)	3 (37,5)
АллоТГСК в ПР1, абс. (%)	24 (39,3)	9 (28,1)	11 (52,4)	4 (50)
Медиана времени до аллоТГСК, мес	5,0	5,5	4,6	5,4

дования, составила 60 и 67% соответственно. При сопоставлении результатов ОВ по программам интенсивной части протоколов ОМЛ-17 и мОМЛ-17 (для больных благоприятной, промежуточной и неблагоприятной без МДС-ассоциированных изменений кариотипа группы) и по программе низкодозного воздействия (для больных с неблагоприятными МДС-ассоциированными цитогенетическими аномалиями) обнаружены значимо более плохие результаты у больных из группы ОМЛ/исМДС, хотя эффективность интенсивных протоколов сопоставимая (рис. 1, а). При этом отмечено, что БРВ больных существенно не отличается во всех подгруппах (рис. 1, б). То есть если у больных с МДС-ассоциированными изменениями достигается ПР, то безрецидивное течение заболевания у них при выполнении аллоТГСК на тех сроках наблюдения, которые представлены в исследовании, соответствует показателям в других подгруппах.

При анализе ОВ и БРВ больных, включенных в интенсивную часть протоколов, получены отличия в показателях ОВ в зависимости от группы риска по ELN-17 (рис. 2).

Анализ по оценке значимости достижения МОБ-негативного статуса выполнен только для больных, пролеченных по интенсивным протоколам, так как именно у этих больных необходимо сразу после 1-го курса определиться, выполнять или нет в 1ПР аллоТГСК. Больные ОМЛ/исМДС всегда однозначно являются кандидатами на трансплантацию. Принимали во внимание только МОБ-негативный статус после 1-го курса индукции и только у тех больных, у кого она получена после 1-го курса, поскольку достижение ПР после 2-го курса индукции само по себе является неблагоприятным фактором, определяющим необходимость выполнения аллоТГСК (рис. 3).

Чтобы оценить роль аллоТГСК в целом по всей когорте больных, включенных в интенсивную часть исследования, проведен ландмарк-анализ. За точку ландмарка принята медиана времени от достижения ПР до выполнения аллоТГСК (5 мес). Сопоставлены БРВ и вероятность развития рецидива (ВРР) у больных, кому выполнили аллоТГСК в 1ПР и кому проводили только химиотерапию. Результаты проведенного анализа представлены на рис. 4.

Трехлетняя БРВ больных, проживших в ПР 5 мес и которым не выполнили аллоТГСК, составила 75% в срав-

нении с 55% – кому аллоТГСК проведена в 1ПР ($p>0,05$). ВРР также не отличается и составляет 18% на сроках наблюдения 36 мес.

На основе регрессионной модели Кокса исследованы взаимодействия ключевых факторов и их влияние на БРВ: интегрированного клинического показателя (группы риска ELN-17), времени достижения МОБ отрицательности (после 1-го курса) и их сочетаний (рис. 5).

Задача анализа – оценить вклады МОБ-статуса и индекса ELN-17 в общую прогностическую модель результатов терапии. Доли выполненных аллоТГСК у больных с МОБ-позитивным и МОБ-негативным статусом отличались незначительно: 50 и 36,1% ($p=0,2$), поэтому мы полагаем, что факт выполнения аллоТГСК не влияет существенно на характер взаимодействия этих факторов. На графике отчетливо видно, что достижение МОБ-негативности фактически нивелирует значение фактора по риску ELN-17 на момент начала терапии.

Общий мультивариантный анализ с включением многих факторов выполнен только для больных из интенсивной части протоколов ОМЛ-17/мОМЛ-17. Для ОВ в анализ включены 8 факторов: пол, возраст старше 40 лет, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) более 800 МЕ/мл, гиперлейкоцитоз более 100 тыс., нейролейкемия, группа риска по ELN-17, группа цитогенетического риска, мутация в гене *FLT3* с аллельным отношением более 0,5. Для БРВ – те же 8 факторов, а также добавлен МОБ-статус после 1-го курса индукции.

В результате пошагового отбора выделен один фактор, наиболее значимо связанный с ОВ и БРВ, это – МОБ-негативный статус после 1-го курса. Если у больного достигается МОБ-негативный статус, то у него в 11–12 раз выше, чем при МОБ-позитивном статусе, вероятность 3-летней ОВ и БРВ: отношение рисков 0,085, $p=0,0192$ и отношение рисков 0,088, $p=0,0016$ соответственно.

Обсуждение

В классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей миелоидной природы выделены ОМЛ/исМДС. У больных этой группы долгосрочный прогноз заболевания крайне неблагоприятный, особенно это касается

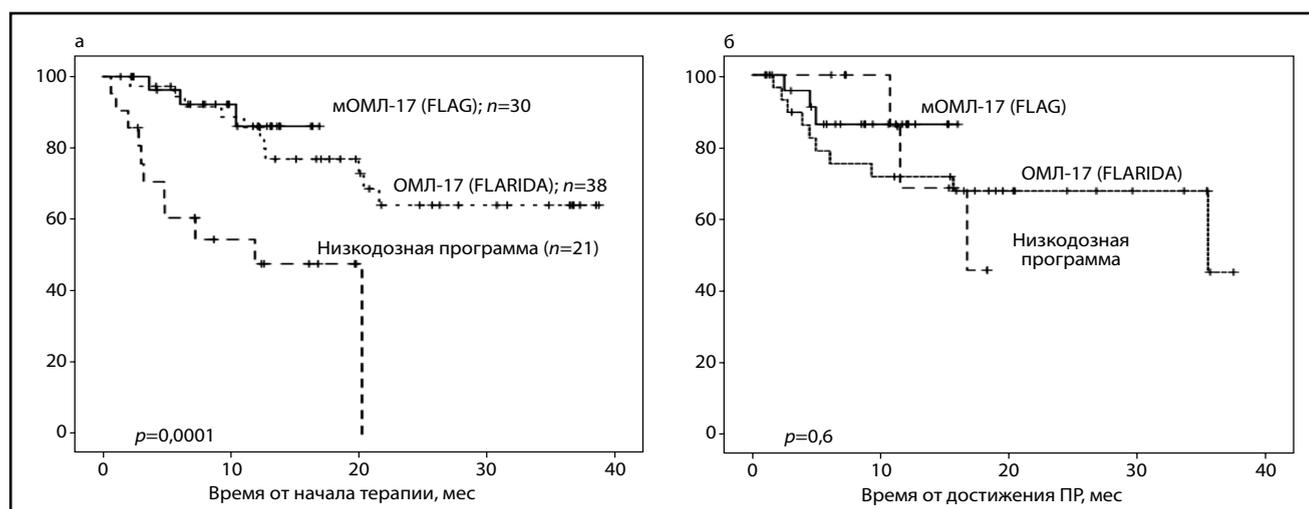


Рис. 1. ОБ (а) и БРВ (б) в зависимости от выполненной программы химиотерапии.

Fig. 1. Overall survival – OS (a) and relapse-free survival – RFS (b) depending on the chemotherapy program performed.

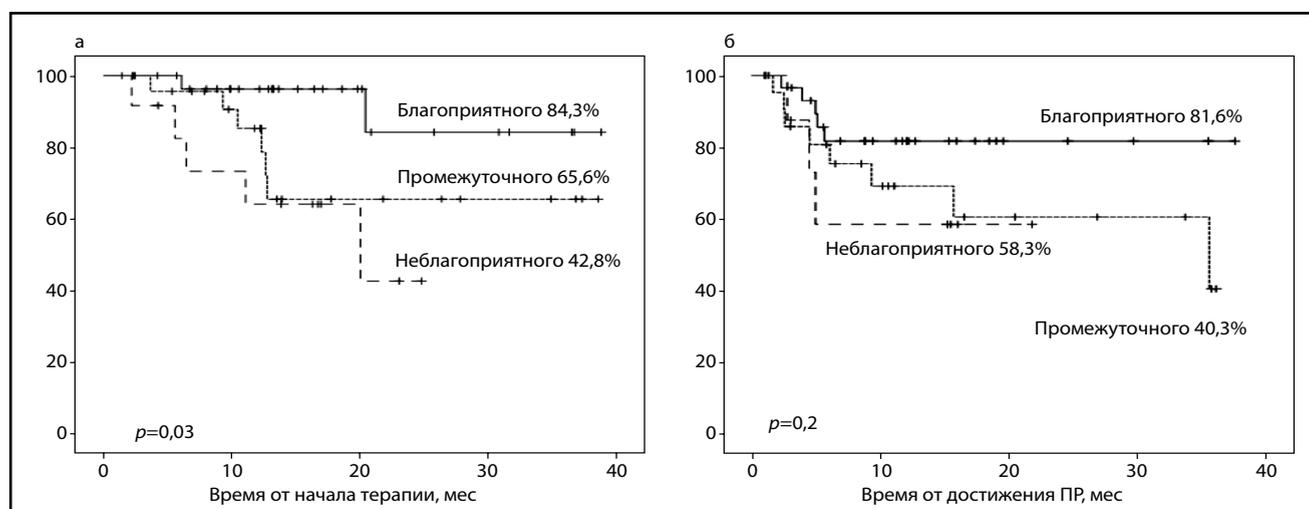


Рис. 2. ОБ (а) и БРВ (б) больных ОМЛ на протоколах ОМЛ-17 (FLARIDA) и мОМЛ-17 (FLA-G) в зависимости от группы риска.

Fig. 2. OS (a) and RFS (b) of AML patients on the AML-17 (FLARIDA) and mAML-17 (FLA-G) protocols, depending on the risk group.

больных с комплексным и моносомным кариотипом [6–8]. Остается противоречивой трактовка диагноза у больных с $inv3/t(3;3)(q21;q26.2)$. Нами принято решение о лечении их по программе низкодозного продолженного воздействия AZA/DAC-Ida-ARA-C, поскольку долгосрочные результаты лечения по стандартным программам крайне неудовлетворительны (ОБ менее 5% в течение 5 лет) [9].

Проводимое в ФГБУ «НМИЦ гематологии» исследование по лечению *de novo* ОМЛ подразумевало у больных ОМЛ/исМДС иной, отличный от стандартного курса «7+3» индукционный подход. Решение об изменении программы индукции у этих больных принято на основании ранее полученных данных: достижение ПР лишь у 60% больных, рефрактерность после 2 курсов «7+3» у 36%, значимо худшие показатели БРВ и ВРР [10]. Другой вариант терапии у больных ОМЛ/исМДС рассматривается и в рекомендациях NCCN-2.2020. Следует подчеркнуть, что для больных ОМЛ/исМДС в возрасте старше 60 лет, которые могут быть пролечены интенсивно, эксперты NCCN-2.2020 в качестве терапии выбора рекомендуют ингибитор bcl-2 в сочетании

с гипометилирующими препаратами [2]. Также показано, что увеличение интенсивности индукционных курсов за счет применения цитарабина или даунорубина в высоких дозах или использование альтернативных антрациклинов (идарубин, митоксантрон) не приводило к улучшению показателей ОБ и БРВ [11, 12]. Лишь длительная неинтенсивная поддерживающая терапия достоверно увеличивала вероятность безрецидивного течения заболевания у больных ОМЛ с неблагоприятным кариотипом: с 12 до 23% [13].

По результатам нашего пилотного проекта применение низкодозного продленного воздействия не привело к ухудшению результатов. Необходимо отметить значимо меньшую по сравнению с «7+3» токсичность проводимого курса. Больным этой группы в 1/2 случаев удалось выполнить аллотГСК с медианой времени от достижения ПР до трансплантации в 3,2 мес. И БРВ этих больных (43%) незначительно отличается от показателей больных, пролеченных интенсивно. Самая главная проблема – недостижение ПР при использовании известных подходов: до момента возможного выполнения аллотГСК большая часть этих больных с реф-

рактерным течением ОМЛ просто не доживают. И именно для этой группы крайне важным представляется поиск новых способов индукционного воздействия или применение аллотГСК в качестве 2-го курса индукции независимо от факта достижения ПР. Такой подход представлен немецкой исследовательской группой AML-CG и состоял в том, что в течение 1-го индукционного курса осуществляли поиск потенциального донора и выполняли аллотГСК с медианой от момента начала лечения в 93 дня [14]. ОВ и БРВ больных ОМЛ с комплексным кариотипом составили 60% в течение 5 лет. Это очень оптимистичные результаты. Следует отметить, что в большинстве публикаций от трансплантационных центров указывается, что при неблагоприятном кариотипе, особенно моносомном и комплексном, даже после выполнения аллотГСК отмечаются крайне невысокие показатели БРВ (18–20%), в основном за счет развития рецидивов [7, 15]. Эти данные свидетельствуют о необходимости использовать посттрансплантационное воздействие с помощью либо ингибиторов тирозинкиназ, либо гипометилирующих агентов в сочетании с трансфузиями лимфоцитов донора, либо ингибиторов bcl-2. Перспективным на этапе индукции у больных ОМЛ с неблагоприятным кариотипом представляется комбинированный подход: одномоментное использование гипометилирующих агентов и венетоклакса у этих больных. В работе исследователей из MD Anderson Cancer Center указывается, что у больных ОМЛ в возрасте старше 60 лет общая частота достижения ПР и ПР с неполным восстановлением составляет 67%, при этом она одинакова у больных *de novo* ОМЛ и ОМЛ, возникшим вследствие предшествующей химиорадиотерапии. У больных с неблагоприятным кариотипом ПР достигается в 60% случаев с медианой ее продолжительности 6,7 мес [16]. Мы полагаем, что гипометилирующие препараты в сочетании с венетоклаксом должны стать терапией 1-й линии у больных ОМЛ с моносомным и комплексным кариотипом, и в новом многоцентровом исследовании ОМЛ-21 курс «азацитидин + венетоклак» запланирован в качестве терапии 1-й линии для больных ОМЛ/исМДС.

Для больных ОМЛ, включенных в интенсивную часть анализируемого исследования ОМЛ-17 и относящихся к группе благоприятного, промежуточного и неблагоприятного риска по классификации ELN-17 (кроме больных ОМЛ/исМДС), эффективность индукционной терапии 2 курсами «7+3» высокая – 89,7% ПР. Причем частота достижения 1ПР несколько отличалась, не достигая статистической значимости, в зависимости от ELN-17 факторов риска. Доля больных с МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции в зависимости от группы риска по ELN-17 сопоставима: благоприятного – 79,3%, промежуточного – 52,9%, неблагоприятного (без ОМЛ/исМДС) – 50%; $p > 0,05$.

В нашем исследовании показатели ОВ больных ОМЛ в зависимости от группы молекулярно-генетического риска достоверно отличались. При этом БРВ больных сопоставима во всех группах риска.

Предложенный протокол продемонстрировал высокую эффективность и у больных ОМЛ с нормальным кариотипом (НК) и с *RUNX1, RUNX1/FLT3^{low}* – 78% 3-летняя БРВ. Также у больных из группы благоприятного прогноза показана высокая значимость отсутствия МОБ при достижении ПР после 1-го индукционного курса – фактически нулевая ВРР на представленных сроках наблюдения. Полученные данные послужили основой для создания в новом многоцентровом исследовании того алгоритма, который предлагает для больных ОМЛ с *inv16* вообще не рассматривать выполнение аллотГСК в период 1ПР, а больных с *t(8;21)* и с *RUNX1,*

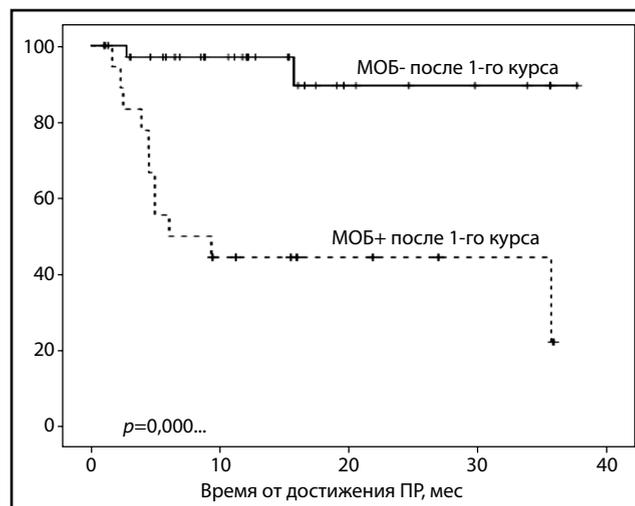


Рис. 3. БРВ больных ОМЛ, пролеченных по интенсивным программам, в зависимости от достижения МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции.

Fig. 3. RFS of AML patients treated according to intensive programs, depending on the achievement of MRD-negative complete remission after the 1st course of induction.

RUNX1/FLT3^{low} включать в рандомизированное сравнение по оценке роли аллотГСК при достижении МОБ-негативной ПР после 1-го курса, а при сохраняющейся МОБ после 1-го курса – аллотГСК рассматривать в качестве обязательного этапа терапии.

Больные из группы неблагоприятного молекулярного прогноза – ОМЛ с НК и мутацией гена *FLT3* с высоким аллельным отношением $\geq 0,5$ (*FLT3^{high}* ОМЛ), а также больные из группы промежуточного прогноза (НК без мутаций, НК с мутациями гена *FLT3^{low}* ± *CEBPa*, НК с мутациями гена *FLT3^{high}* в сочетании с мутациями *RUNX1*) обычно рассматриваются в качестве кандидатов на выполнение аллотГСК в 1ПР. Необходимо отметить, что у больных *FLT3^{high}* ОМЛ сама частота достижения ПР крайне невелика (50%). У 1/2 больных этой небольшой группы констатирована рефрактерность. Возможно, использование ингибиторов *FLT3*-тирозинкиназы на всех этапах терапии позволит у значимо большего числа больных достигнуть ПР, а достижение МОБ-негативного статуса и затем постоянная поддерживающая терапия *FLT3*-ингибиторами в течение 2 лет от достижения ПР позволит получить сопоставимые с аллотГСК результаты долгосрочной выживаемости. Мы можем лишь пока сказать, что при одинаковой доле выполненных аллотГСК отличий в ОВ и БРВ в описываемых подгруппах (*FLT3^{high}* ОМЛ, ОМЛ с НК без мутаций, ОМЛ с НК с мутациями гена *FLT3^{low}* ± *CEBPa* или с мутациями гена *FLT3^{high}* в сочетании с мутациями *RUNX1*) не получено. А при достижении МОБ-негативной ПР после 1-го курса 3-летняя БРВ очень высока (100%) в сравнении с 18% при МОБ-позитивной ПР.

Экспертная группа по ОМЛ Европейской организации по трансплантации рекомендует выполнение аллотГСК в 1ПР всем больным ОМЛ с мутацией гена *FLT3* без учета показателей МОБ. Исключение составляют больные ОМЛ с сочетанной мутацией гена *FLT3* в низком аллельном отношении ($< 0,5$) и мутацией *RUNX1* при достижении у них МОБ-негативной ПР [17]. Мы полагаем, что и у больных ОМЛ с НК и различными сочетаниями мутаций в генах

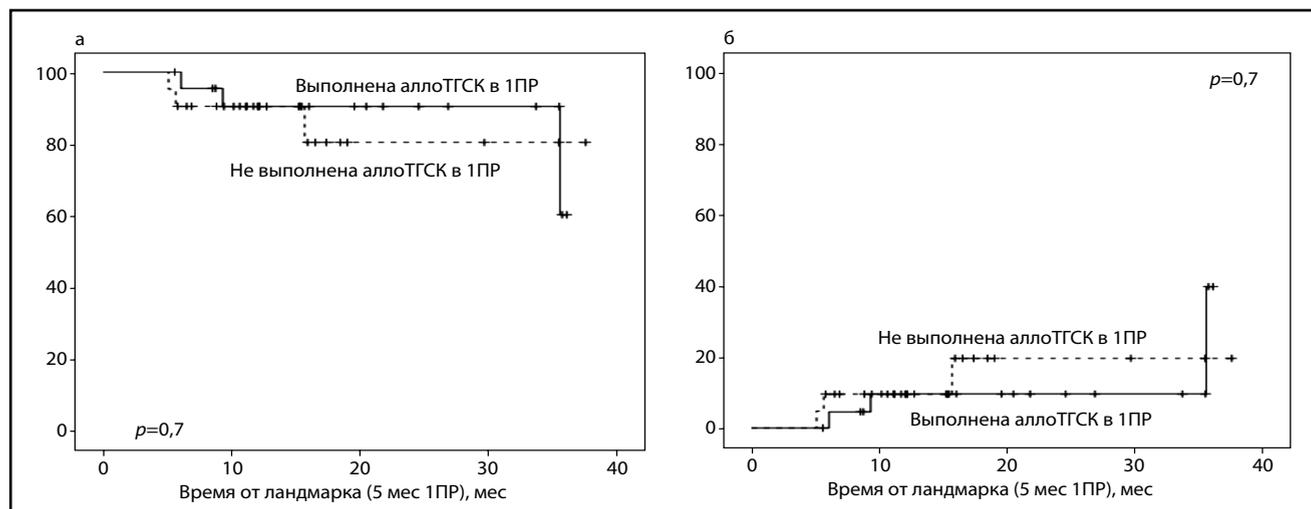


Рис. 4. БРВ и ВРР у больных, проживших в ПР 5 мес, в зависимости от того, выполнена им аллоТГСК или нет (ландрмарк-анализ).

Fig. 4. RFS and likelihood of relapse in patients who have lived in complete remission for 5 months, depending on whether they underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or not (landmark analysis).

FLT3, *RUNX1*, *СЕВРa* (группа НК) при достижении у них МОБ-негативности после 1-го курса индукции можно отложить выполнение аллоТГСК на 2-ю ремиссию: ни у одного больного из этой группы с отсутствием МОБ не зарегистрировано рецидивов по сравнению с 80% ВРР у тех, у кого МОБ после 1-го курса выявляли. Также надо отметить, что доказательных работ о сочетанной оценке МОБ-статуса и роли аллоТГСК у больных *FLT3*^{high}ОМЛ, у больных ОМЛ с НК с различными мутациями нами не найдено, тем более что все изложенные рекомендации основаны на результатах, полученных на протоколах без применения ингибиторов *FLT3*-тирозинкиназы.

Мониторинг МОБ для больных ОМЛ в настоящее время рассматривается как необходимая часть программной терапии. В нашем исследовании очень значимым, дискриминирующим стал показатель МОБ у больных, у которых получена морфологическая ПР после 1-го курса индукционной терапии. Именно в этой подгруппе больных ОМЛ остается нерешенным вопрос о необходимости выполнения аллоТГСК в 1ПР, поскольку достижение морфологической ПР после 2-го курса однозначно считается фактором высокого риска развития рецидивов. Трехлетняя БРВ тех больных, у кого ПР достигнута после 1-го индукционного курса и МОБ не выявлена, составила 90% в сравнении с 43% у тех, у кого при достижении ПР после 1-го курса определялся МОБ-положительный статус ($p=0,00001$). Достоверные отличия получены и при сравнении 3-летней БРВ у больных в ПР с МОБ-негативным и МОБ-положительным статусом и после 2-го курса индукции (83% против 41%; $p=0,001$), однако подгруппы больных, у которых достигнута ремиссия после 1 и/или 2-го курсов индукции и у которых оценивается МОБ после 2-го курса, очень гетерогенны (МОБ+/МОБ-, МОБ+/МОБ+, МОБ-/МОБ-, МОБ-/МОБ+). Мы полагаем, что ключевым фактором является оценка полноты ПР после 1-го курса.

Важно отметить, что БРВ больных, у кого достигнута МОБ-негативная ПР после 1-го курса, очень оптимистична независимо от группы риска. Поскольку больным во всех группах независимо от МОБ-статуса выполняли аллоТГСК, то остается неясным, какова истинная роль трансплантации у больных в 1-й МОБ-негативной ПР. При этом если выполнить анализ, который основывается на расчетах от так

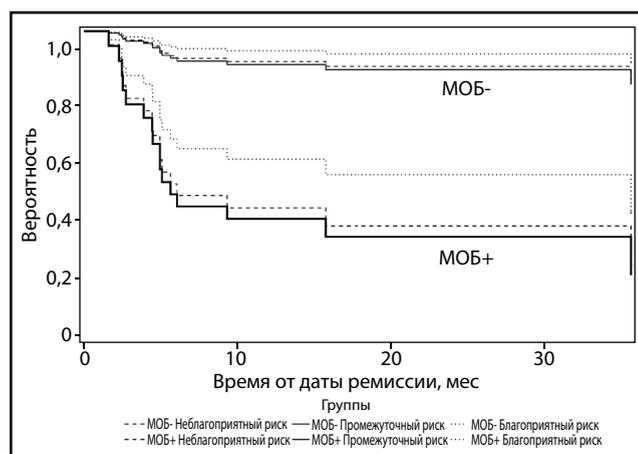


Рис. 5. Модельные оценки БРВ больных с МОБ-негативным и МОБ-положительным статусом после 1-го курса индукции из разных групп риска.

Fig. 5. Model estimates of RFS in patients with MRD-negative and MRD-positive status after the 1st course of induction from different risk groups.

называемого ландрмарка или медианы времени до выполнения аллоТГСК (5 мес), то оказывается, что 3-летняя БРВ больных, переживших в ПР 5 мес и более, совершенно сопоставима у тех, кому проводили только химиотерапию (75%), и у тех, кому выполнили аллоТГСК (50%). И по результатам этого анализа непонятно, нужна ли аллоТГСК? Возможно, многим больным, кто пережил в ПР длительное время, при условии химиотерапевтического воздействия адекватной (!) интенсивности аллоТГСК может быть перенесена на 2-ю ПР или при условии частого мониторинга МОБ – на время выявления МОБ после периода негативных результатов.

Закключение

Для больных в ПР после 1-го курса, но с МОБ-положительным статусом необходимость выполнения аллоТГСК очевидна. Причем аллоТГСК больным должна быть выполнена как можно раньше.

Таким образом, наши исследования свидетельствуют о том, что:

- 1) для получения более достоверной информации необходимо включение существенно большего числа больных;
- 2) для объективной оценки прогноза следует сочетать исходные «статичные» характеристики лейкомиического клона с его динамическими свойствами – химиочувствительностью и клиренсом МОБ;
- 3) выделение в отдельную терапевтическую категорию с иной химиотерапевтической стратегией больных ОМЛ/исМДС полностью оправданно;

4) остается нерешенным вопрос о целесообразности выполнения аллоТГСК больным ОМЛ (кроме ОМЛ/исМДС) после достижения у них МОБ-негативной ПР после 1-го курса индукции. Решением этих вопросов может послужить новое многоцентровое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
 БРВ – безрецидивная выживаемость
 ВРР – вероятность развития рецидива
 МДС – миелодиспластический синдром
 МОБ – минимальная остаточная болезнь
 НК – нормальный кариотип
 ОВ – общая выживаемость
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОМЛ/исМДС – острые миелоидные лейкозы с изменениями, свойственными миелодисплазии
 ПР – полная ремиссия
 ПРР – первая полная ремиссия
CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein α) – ген, кодирующий транскрипционный фактор D
 ELN (European LeukemiaNet) – Европейская сеть по изучению лейкозов
FLT3 – ген fms-подобная тирозинкиназа 3
 Inv3 – инверсия хромосомы 3
NPM1 – ген нуклеофосмин 1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Bloomfield. Review Article Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-48. DOI:10.1182/blood-2016-08-733196
2. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jan 6;19(1):16-27. doi: 10.6004/jnccn.2021.0002.
3. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(10):579-90. DOI:10.1038/nrclinonc.2012.150
4. Ye XN, Zhou XP, Wei JY, et al. Epigenetic priming with decitabine followed by low-dose idarubicin/cytarabine has an increased anti-leukemic effect compared to traditional chemotherapy in high-risk myeloid neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1311-8. DOI:10.3109/10428194.2015.1091931
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-240. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
6. Anelli L, Pasciolla C, Zagaria A, et al. Monosomal karyotype in myeloid neoplasias: a literature review. *Onco Targets Ther*. 2017;10:2163-71. DOI:10.2147/OTT.S133937
7. Brands-Nijenhuis AV, Labopin M, Schouten HC, et al. Monosomal karyotype as an adverse prognostic factor in patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in first complete remission: a retrospective survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016;101(2):248-55. DOI:10.3324/haematol.2015.132654
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21. DOI:10.1056/NEJMoa1516192
9. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentages associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014;99(5):821-9. DOI:10.3324/haematol.2013.096420
10. Паровичникова Е.Н., Лукьянова И.А., Троицкая В.В., и др. Результаты программной терапии острых миелоидных лейкозов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):14-22 [Parovichnikova EN, Lukyanova IA, Troitskaya VV, et al. Results of program acute myeloid leukemia therapy use in National medical research center for hematology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(7):14-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890714-22
11. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2480-9. DOI:10.1200/JCO.2005.04.5013
12. Baron F, Stevens-Kroef M, Kicinski M, et al. Impact of induction regimen and allogeneic hematopoietic cell transplantation on outcome in younger adults with acute myeloid leukemia with a monosomal karyotype. *Haematologica*. 2019;104(6):1168-75. DOI:10.3324/haematol.2018.204826
13. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4496-504. DOI:10.1200/JCO.2003.02.133
14. Schmid C, Schleuning M, Tischler J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype – results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:46-53. DOI:10.1038/bmt.2011.15
15. van Gelder M, de Wreede LC, Schetelig J, et al. Monosomal karyotype predicts poor survival after allogeneic stem cell transplantation in chromosome 7 abnormal myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2013;27(4):879-88. DOI:10.1038/leu.2012.297
16. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. DOI:10.1182/blood-2018-08-868752
17. Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with *FLT3*-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020;105(6):1507-16. DOI:10.3324/haematol.2019.243410

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



Диагностика синдрома Ли–Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом

К.И. Зарубина✉, Е.Н. Паровичникова, В.Л. Сурин, О.С. Пшеничникова, О.А. Гаврилина, Г.А. Исинова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, И.В. Гальцева, Н.М. Капранов, Ю.О. Давыдова, Т.Н. Обухова, Е.Е. Никулина, А.Б. Судариков, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкое доминантно наследуемое заболевание, характеризующееся генетической предрасположенностью к опухолям различной природы, в том числе к опухолям кроветворной ткани. Генетической основой СЛФ являются мутации гена *TP53*. Пациентам с СЛФ и их родственникам требуются генетическое консультирование с последующим наблюдением и выбор оптимальной терапевтической тактики в случае развития онкологического заболевания.

Цель. Описать серию клинических наблюдений пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и СЛФ и рассмотреть общие вопросы диагностики и лечения взрослых больных с этим наследственным генетическим синдромом.

Материалы и методы. Исследование мутаций гена *TP53* выполнено 180 больным *de novo* Rh-негативным (В- и Т-клеточным) и Rh-позитивным ОЛЛ, лечение которым проводили по протоколам российской исследовательской группы (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2012, ОЛЛ-2016) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» и региональных клиниках – участниках многоцентровых исследований.

Результаты. Мутации гена *TP53* обнаружены у 7,8% ($n=14$) больных *de novo* ОЛЛ. Для доказательства герминального характера мутаций и подтверждения СЛФ статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток и в тканях некроветворного происхождения. Всего в анализ включены 5 больных (из 14, у которых обнаружены мутации), неопухолевый биологический материал которых доступен для исследования. Герминальный характер мутаций, свидетельствующий о наличии СЛФ, подтвержден у 4 из 5 – В-клеточный ОЛЛ ($n=3$), Т-клеточный ОЛЛ ($n=1$) – обследованных пациентов.

Заключение. Таким образом, важным практическим выводом работы является наблюдение, что основная часть мутаций гена *TP53* у больных Rh-негативным В-клеточным ОЛЛ носит герминальный характер и ассоциирована с СЛФ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, генетическая предрасположенность, синдром Ли–Фраумени, мутации гена *TP53*

Для цитирования: Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Сурин В.Л., Пшеничникова О.С., Гаврилина О.А., Исинова Г.А., Троицкая В.В., Соколов А.Н., Гальцева И.В., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Обухова Т.Н., Никулина Е.Е., Судариков А.Б., Савченко В.Г. Диагностика синдрома Ли–Фраумени у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 763–769. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200913

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зарубина Ксения Игоревна** – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. Тел.: +7(495)612-45-75; e-mail: ksenijazarubina@mail.com; ORCID: 0000-0003-2947-6398

✉ **Kseniia I. Zarubina.** E-mail: ksenijazarubina@mail.com; ORCID: 0000-0003-2947-6398

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Сурин Вадим Леонидович – и. о. рук. лаб. генной инженерии. ORCID: 0000-0002-1890-4492

Vadim L. Surin. ORCID: 0000-0002-1890-4492

Пшеничникова Олеся Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. генной инженерии. ORCID: 0000-0001-5752-8146

Olesia S. Pshenichnikova. ORCID: 0000-0001-5752-8146

Гаврилина Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог, ст. науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-9969-8482

Olga A. Gavrilina. ORCID: 0000-0002-9969-8482

Исинова Галина Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0003-2763-5391

Galina A. Isinova. ORCID: 0000-0003-2763-5391

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зав. отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Соколов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Andrei N. Sokolov. ORCID: 0000-0003-1494-7978

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Капранов Николай Михайлович – мед. физик лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-6512-910x

Nikolai M. Kapranov. ORCID: 0000-0002-6512-910x

Li–Fraumeni syndrome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia

Kseniia I. Zarubina✉, Elena N. Parovichnikova, Vadim L. Surin, Olesia S. Pshenichnikova, Olga A. Gavrulina, Galina A. Isinova, Vera V. Troitskaya, Andrei N. Sokolov, Irina V. Galtseva, Nikolai M. Kapranov, Juliia O. Davydova, Tatiana N. Obukhova, Elena E. Nikulina, Andrei B. Sudarikov, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Li–Fraumeni syndrome (LFS) is a rare, autosomal dominant, hereditary disorder that is characterized by an increased risk for certain types of cancer, acute lymphoblastic leukemia (ALL), particularly. Germline *TP53* mutations are associated with LFS. Genetic counseling and follow-up is essential for patients with LFS and their relatives. Special therapeutic approaches are needed for treatment of oncological disease in these patients. The article presents a series of clinical cases of patients with ALL and SLF, considers general issues of diagnosis and treatment of adult patients with this hereditary genetic syndrome.

Aim. Describe clinical observations of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and LFS and consider general issues of diagnosis and treatment of adult patients with LFS and ALL.

Materials and methods. *TP53* gene mutations were screened using Sanger sequencing in 180 *de novo* patients with Ph-negative (B- and T-cell) and Ph-positive ALL treated by Russian multicenter protocols (ALL-2009, ALL-2012, ALL-2016) at the National Research Center for Hematology, Moscow, Russia, and at the hematology departments of regional clinics of Russia (multicenter study participants).

Results. *TP53* gene mutations were found in 7.8% ($n=14$) of *de novo* ALL patients. In patients, whose biological material was available *TP53* gene mutational status was determined in non-tumor cells (bone marrow and peripheral blood during remission, bone marrow samples after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation and in tissue of non-hematopoietic origin) for discriminating germline mutations. The analysis included 5 patients (out of 14 with *TP53* mutations), whose non-tumor biological material was available for research. Germline status was confirmed in 4 out of 5 – B-cell ALL ($n=3$), T-cell ALL ($n=1$) – investigated patients.

Conclusion. Practical value of the research is the observation that the greater part of *TP53* gene mutations in patients with Ph-negative B-cell ALL are germinal and associated with LFS.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, hereditary predisposition, Li–Fraumeni syndrome, *TP53* mutations

For citation: Zarubina KI, Parovichnikova EN, Surin VL, Pshenichnikova OS, Gavrulina OA, Isinova GA, Troitskaya VV, Sokolov AN, Galtseva IV, Kapranov NM, Davydova JuO, Obukhova TN, Nikulina EE, Sudarikov AB, Savchenko VG. Li–Fraumeni syndrome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 763–769. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200913

Введение

Наследственные опухолевые синдромы – группа заболеваний, проявление которых связано с передачей из поколения в поколение предрасположенности к тому или иному злокачественному заболеванию. В настоящее время определено более 200 наследственных опухолевых синдромов, на которые приходится 5–10% всех случаев онкологических заболеваний [1, 2]. Среди здоровых людей не менее 1% являются носителями патогенных вариантов генов, многократно повышающих риск развития злокачественных новообразований.

Наследственные опухолевые синдромы, такие как наследственный рак молочной железы и яичников, в основе которых лежат герминальные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, или наследственный неполипозный колоректальный рак (синдром Линча), связанный с дефектами в одном из генов репарации неспаренных оснований (например, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*), хорошо описаны, клинически распознаются и встречаются в 3–10% случаев всех онкологических заболеваний [1, 3]. К развитию онкогематологических заболеваний могут приводить синдромы, ассоциированные

с костномозговой недостаточностью (анемия Даймонда–Блекфена, синдром Швахмана–Даймонда, анемия Фанкони, врожденный дискератоз) [4].

В то время как для синдрома Линча, наследственного рака молочной железы и яичников, а также для синдромов, ассоциированных с костномозговой недостаточностью, разработаны диагностические и терапевтические алгоритмы для рутинного клинического использования [5, 6], потенциальная наследственная предрасположенность к таким гематологическим злокачественным новообразованиям, как острые лейкозы, лимфомы или миелодиспластический синдром, часто упускается из виду, особенно у взрослых [7].

Несмотря на то, что с начала 1900-х годов описано много семей с неоднократным проявлением гематологических злокачественных новообразований, только в последнее десятилетие популяционные и семейные исследования позволили открыть ряд новых генетических синдромов, ассоциированных с наследственным риском развития гематологических опухолей [8, 9] и обусловленных нарушениями в генах различных регуляторных белков. Среди них – мутации в генах *ANKRD26*, *GATA2*, *PAX5*, *ETV6*, *RUNX1* и *DDX41*. Кроме того, значительная часть больных острыми

Давыдова Юлия Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кардиологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Никulina Елена Евгеньевна – науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-3914-8611

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. научно-клинической лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Juliia O. Davydova. ORCID: 0000-0001-5932-0285

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Elena E. Nikulina. ORCID: 0000-0003-3914-8611

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the study

Показатель	В-ОЛЛ		Т-ОЛЛ
	Rh-негативный	Rh-позитивный	
Число пациентов	89	27	64
Возраст, медиана (диапазон), лет	31 (17–59)	33 (23–72)	27 (16–53)
Мужчины/женщины, абс. (%)	41 (46)/48 (54)	10 (37)/17 (63)	44 (69)/20 (31)
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	7,9 (0,4–593)	39 (2,8–412,8)	31,1 (0,5–833)
ЛДГ, медиана (диапазон), Ед/л	839 (200–20 062)	1318 (508–5451)	548,9 (120–20 064)
Спленомегалия, абс. (%)	61 (72,6)	19 (76)	49 (81,7)
Гепатомегалия, абс. (%)	53 (64,6)	22 (88)	47 (79,7)
Нейролейкемия, абс. (%)	9 (10,8)	4 (15,4)	12 (19,6)
Исходная группа риска по ОЛЛ-2009, абс. (%)			
Группа стандартного риска, абс. (%)	32 (35,9)	–	41 (64)
Группа высокого риска, абс. (%)	57 (64,1)	–	23 (36)
Иммунофенотип, абс. (%)			
Ранний пре-В (В1)	17 (19,1)	2 (7,5)	–
Общий В (ВII)	60 (67,4)	24 (89)	–
Пре-В (ВIII)	8 (9)	1 (3,5)	–
Смешанный (В/миелоидный)	4 (4,5)	–	–
Про-Т (ТI)	–	–	4 (6,25)
Пре-Т (ТII)	–	–	18 (28,3)
Кортикальный-Т (ТIII)	–	–	26 (40,5)
Медуллярный-Т (ТIV)	–	–	4 (6,25)
Смешанный (Т/миелоидный)	–	–	2 (3,2)
ETP	–	–	10 (15,5)
Цитогенетическая группа риска, абс. (%)			
Благоприятного риска	4 (4,5)	–	2 (3)
Промежуточного риска	48 (54)	–	39 (61)
Неблагоприятного риска	25 (28)	27 (100)	16 (25)
Нет митозов	12 (13,5)	–	7 (11)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

лейкозами имеют дефекты в генах, вовлеченных в процессы репарации ДНК, таких как *BRCA1*, *BRCA2* и *TP53* [10–15]. В 2016 г. миелоидные злокачественные новообразования, ассоциированные с герминальными мутациями, включены экспертами Всемирной организации здравоохранения в современную классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, и их выявление стало важнейшей составляющей диагностики при верификации миелоидной неоплазии.

Различные механизмы патогенеза связаны с наследственной предрасположенностью к острым лейкозам или миелодиспластическому синдрому. К ним относятся нарушения процессов репарации ДНК, генетическая нестабильность, теломеропатии, мутации в генах сигнальных каскадов, факторов транскрипции и генах-супрессорах опухолей, а также синдромы иммунодефицитов [16].

Спектр заболеваний простирается от синдромных расстройств с яркими фенотипическими особенностями до бессимптомной предрасположенности к злокачественным образованиям кроветворной ткани. За последние 10–15 лет благодаря развитию технологий молекулярно-генетического

анализа достигнут существенный прогресс в понимании причин развития наследственных болезней. Различные генетические нарушения обуславливают разную пенетрантность, возраст на момент развития клинических симптомов заболевания и клинические характеристики.

К синдромам наследственной предрасположенности к злокачественным гематологическим новообразованиям, не имеющим ассоциированных фенотипических проявлений или признаков аномального кроветворения, относится синдром Ли–Фраумени (СЛФ) – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, представляющее собой наследственный синдром, характеризующийся высоким кумулятивным риском развития различных опухолей на протяжении жизни у носителей герминальных мутаций в гене *TP53* [17–19].

Доктора Фредерик Пей Ли и Джозеф Ф. Фраумени – младший первыми сообщили о четырех семьях, в которых родители с анамнезом рака молочной железы и других злокачественных новообразований, возникших в молодом возрасте, имели детей с выявленными во младенчестве

рабдомиосаркомами или другими саркомами мягких тканей. Кроме первоначально описанных онкологических заболеваний СЛФ характеризуется распространением в семье опухолей головного мозга, остеогенных сарком, гемобластозов, аденокарциномы рака, одно- и двустороннего рака молочной железы [20–23]. Риск развития злокачественных новообразований у носителей мутации в течение жизни составляет: у мужчин ~70%, у женщин ~100% [17, 24]. Острые лейкозы занимают от 3 до 6% в спектре опухолей, ассоциированных с СЛФ [25]. Злокачественные гематологические опухоли, связанные с СЛФ, представлены в базе данных *TP53* Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) [26].

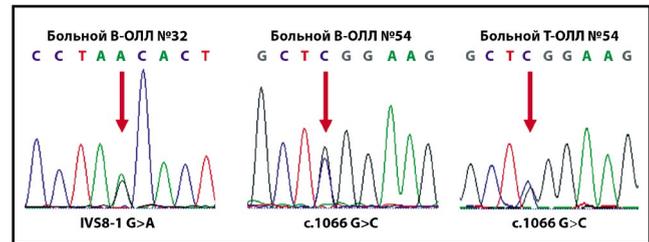
По нашим данным, на сегодняшний день в отечественной литературе нет описаний взрослых больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), ассоциированным с СЛФ. Ниже мы приводим серию клинических наблюдений пациентов с СЛФ и относительно редким его проявлением – ОЛЛ, рассматриваем вопросы диагностики, лечения и исходов у взрослых больных ОЛЛ с этим наследственным генетическим синдромом.

Материалы и методы

Исследование мутаций гена *TP53* выполнено 180 больным: *de novo* Rh-негативным В-клеточным ОЛЛ ($n=89$), Т-клеточным ОЛЛ ($n=64$), Rh-позитивным В-клеточным ОЛЛ ($n=27$). Группу с Rh-негативным ОЛЛ (В- и Т-клеточным) составили 153 больных (85 мужчин и 68 женщин от 16 до 72 лет, медиана возраста – 30 лет): 109 пациентов, включенных в исследование с ноября 2016 по январь 2020 г., получали лечение по протоколу ОЛЛ-2016, 44 больным лечение проводили по протоколу ОЛЛ-2009 с марта 2009 по август 2016 г. Медиана наблюдения составила 19 мес (0,57–131,3). В группу с Rh-позитивным В-ОЛЛ включены 27 пациентов (17 женщин и 10 мужчин от 23 до 78 лет, медиана возраста 33 года), им проводили лечение по протоколам ОЛЛ-2009 ($n=2$) в сочетании с ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) и ОЛЛ-2012 ($n=23$), 2 больных получали терапию по другим протоколам. Медиана наблюдения составила 26 мес (6,6–123,6).

Диагноз ОЛЛ устанавливали на основании клинических и лабораторных исследований согласно критериям Классификации опухолей кроветворной и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [27]. Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

Определение первичной нуклеотидной последовательности гена *TP53* (экзоны 2–10) проводили с помощью секвенирования по методу Сэнгера с использованием набора ABI PRISM® BigDye™ Terminator v.3.1 (Thermo Fisher Scientific). Капиллярный электрофорез осуществлялся на автоматическом генетическом анализаторе ДНК ABI PRISM 3500 (Thermo Fisher Scientific) на базе Центра коллективного пользования «Геном» в ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» (Москва). При анализе последовательности использовали программный пакет BioEdit [28]. Полученные последовательности гена *TP53* больных сопоставляли с соответствующей референсной последовательностью из базы NCBI (*TP53* – NG_017013.2). Для доказательства герминального характера мутаций статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) и в тканях некроветворного происхождения (буккальный эпителий).



Примечание. Красными стрелками показаны мутации гена *TP53*; G>A – замена гуанина в диком типе гена на аденин; G>C – замена гуанина в диком типе гена на цитозин.

Рис. 1. Примеры электрофореграмм для больных с мутациями гена *TP53*.

Fig. 1. Electropherograms of patients with *TP53* mutations.

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SAS 9.4 (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Анализ клинических характеристик в группах больных проводили с помощью критериев χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера и Манна–Уитни. Для оценки влияния мутаций гена *TP53* на параметры 5-летней общей выживаемости (ОВ), 5-летней безрецидивной выживаемости и вероятности развития рецидива проводили однофакторный событийный анализ, статистическую значимость различий между кривыми выживаемости в группах определяли с помощью теста log-rank. Все различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Мутации гена *TP53* обнаружены у 7,8% ($n=14$) больных *de novo* ОЛЛ. Наиболее часто определяли миссенс-мутации – 5% ($n=9$), доля инсерций 1,1% ($n=2$) и делеций 1,1% ($n=2$) сопоставима, в 1 случае обнаружена мутация сайта сплайсинга – 0,55%. Ни у 1 больного не выявлено двух мутаций одновременно.

Наиболее часто – 11,2% ($n=10$) – мутации детектировали у больных Rh-негативным В-клеточным ОЛЛ по сравнению с 7,4% ($n=2$) и 3,1% ($n=2$) у больных Rh-позитивным В-клеточным ОЛЛ и Т-клеточным ОЛЛ соответственно. Необходимо отметить, что все обнаруженные мутации носят клональный или мажорный характер, о чем косвенно свидетельствует тот факт, что мутантный пик сопоставим с пиком дикого типа на электрофореграмме. Примеры электрофореграмм для больных с мутациями гена *TP53* представлены на **рис. 1**.

Для подтверждения герминального характера мутаций статус гена *TP53* оценивали в ремиссии на образцах костного мозга и периферической крови, на образцах костного мозга после аллоТГСК и в тканях некроветворного происхождения (буккальный эпителий). Всего в анализ включены 5 больных – В-клеточный ОЛЛ ($n=3$), Rh-позитивный В-клеточный ОЛЛ ($n=1$), Т-клеточный ОЛЛ ($n=1$), – неопухолевый биологический материал которых доступен для исследования. У больных В-клеточным ОЛЛ в 2 случаях исследовали костный мозг в ремиссии до и после аллоТГСК, в 1 – костный мозг в ремиссии и буккальный эпителий. У 1 больного Rh-позитивным В-клеточным ОЛЛ исследовали периферическую кровь в ремиссии и буккальный эпителий. И у 1 больного Т-клеточным ОЛЛ исследовали буккальный эпителий. Герминальный характер мутаций подтвержден у 4 из 5 обследованных больных. Только у одного Rh-позитивным В-клеточным ОЛЛ мутация гена *TP53* в период ремиссии и в буккальном эпителии не обнаружена.

Таблица 2. Характеристика больных ОЛЛ с СЛФ и эффективность проводимой терапии**Table 2. Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia with Li-Fraumeni syndrome and treatment effectiveness**

Тип ОЛЛ	Пол/возраст	Мутация TP53	СЦИ	ХТ	Ответ	ТГСК	Статус	ОВ, мес
В	Ж/48	IVS8-1 G>A	46,XX [14]	ОЛЛ-2009	КМ (36-й день) ПР/МОБ- (133-й день)	Алло	Нет данных	43
В	М/23	c.1066 G>C	46,XY [20]	ОЛЛ-2009 Блинатумомаб + ИТК*	Рефрактерность ПР/МОБ- (1 курс)	Алло	Умер	28
В	М/30	c.659 A>G	46,XY [27]/ 45,X,-Y [1]/ 46,XY,del(1)(q31) [1]/ 46,XY,?add(1)(q44) [1]	ОЛЛ-2016	КМ (70 день) ПР/МОБ- (190-й день)	Нет	Жив	15
Т	М/28	c.1066 G>C	46,XY,inv(9)(p13q21), t(10;14)(q24;q11) [15]	ОЛЛ-2016	КМ (36-й день) ПР/МОБ-(70-й день)	Нет	Жив	9

Примечание. СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование; КМ – костномозговая ремиссия, ПР/МОБ – МОБ-негативная ремиссия; *ИТК – ингибитор тирозинкиназ (сорафениб).

Характеристика больных ОЛЛ с СЛФ и эффективность проводимой терапии представлена в **табл. 2**.

Мы наблюдали достижение ремиссии на стандартных протоколах химиотерапии (ХТ) у 3 из 4 больных. Рецидивов за период наблюдения не диагностировано. В настоящее время живы и находятся в полной ремиссии заболевания 2 больных. Судьба 1 больной, которой выполнена аллоТГСК, неизвестна.

Только в 1 случае отмечалась рефрактерность к стандартной терапии, поэтому лечение по протоколу ОЛЛ-2009 прекращено и начат протокол лечения рефрактерных форм ОЛЛ (блинатумомаб в сочетании с сорафенибом) в связи с наличием мутации *FLT3-ITD*. Случай этого пациента описан нами ранее как вариант Ph-подобного ОЛЛ [29]. После одного курса блинатумомаба и непрерывного приема сорафениба минимальная остаточная болезнь (МОБ) не определялась (методом многоцветной проточной цитофлуориметрии), мутация *FLT3-ITD* не детектировалась (методом полимеразной цепной реакции), т.е. достигнута МОБ-негативная клинико-гематологическая и молекулярная ремиссии заболевания. Всего пациенту проведено 4 курса блинатумомаба с постоянным приемом сорафениба с последующим выполнением аллоТГСК от неродственного частично совместимого донора. На сроке +6 мес констатировано отторжение трансплантата и выполнена повторная аллоТГСК от того же неродственного частично совместимого донора. Однако через 9 мес пациент умер от инфекционных осложнений вследствие повторного отторжения трансплантата.

На **рис. 2** представлены данные динамического исследования миссенс-мутации (c.1066 G>C) гена *TP53* описанного больного. Мутация выявлялась как в дебюте заболевания, так и на протяжении всего этапа терапии (молекулярная ремиссия, отторжение трансплантата после 1-й аллоТГСК). Только после 2-й аллоТГСК отмечалось отсутствие мутации, которое объясняется полным донорским химеризмом кроветворной ткани.

Обсуждение

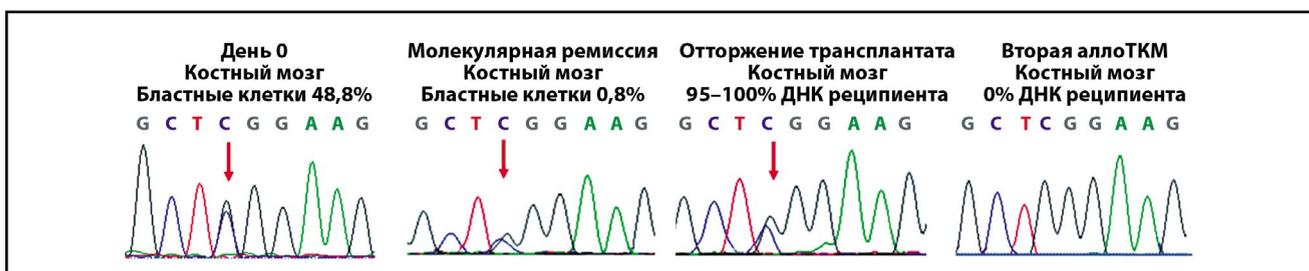
Большинство гематологических злокачественных новообразований возникает в результате спорадических соматических мутаций, а не наследственной предраспо-

ложенности. Тем не менее выявление синдромов наследственной предрасположенности к опухолям кроветворной ткани – клинически важная задача, так как диагностика этих синдромов оказывает влияние на терапевтическую тактику (в частности, включение аллоТГСК) и протоколы наблюдения этих больных. Родственники таких пациентов нуждаются в генетической консультации, профилактических осмотрах и динамическом наблюдении.

К синдромам наследственной предрасположенности к злокачественным образованиям кроветворной ткани, не имеющим ассоциированных синдромных проявлений или признаков аномального кроветворения, относится СЛФ, генетической основой которого являются герминальные мутации гена *TP53*. Хотя нарушения гена *TP53* описаны при множестве опухолей, при ОЛЛ они встречаются достаточно редко, за исключением рецидивов ОЛЛ и ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом [30, 31]. Примечательно, что более 1/2 мутаций гена *TP53* у больных ОЛЛ с гипоплоидным кариотипом детектируют в неопухолевых клетках, что позволяет предположить наследственный характер этих мутаций, и в этом случае лейкоз может считаться проявлением СЛФ [32]. Стоит отметить, что ни у кого из выявленных нами больных с СЛФ не определен гипоплоидный кариотип, характерный для ОЛЛ, манифестирующего как проявление этого генетического заболевания [32].

Поскольку СЛФ представляет собой доминантно наследуемый генетический синдром, предполагается, что у его носителей имеет место отягощенный онкологический семейный анамнез. Однако среди 4 больных, у которых выявлены герминальные мутации гена *TP53* в ходе нашего исследования, наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена только у 1 (рак пищевода у дедушки по материнской линии). Отчасти это можно объяснить тем, что в 10–20% случаев СЛФ мутации гена *TP53* возникают *de novo* [17, 33]. Кроме того, сбор семейного анамнеза в ряде случаев представляет определенную сложность в связи с тем, что медицинская информация о членах семьи может быть недостоверна или вообще отсутствует, поэтому построение родословных доступно не для всех больных.

Что касается эффективности лечения пациентов с гемобластомами и СЛФ, согласно данным литературы, у большинства пациентов достигается ремиссия после индукционной



Примечание: аллоТКМ – аллогенная трансплантация костного мозга; красными стрелками показана мутация с.1066 G>C гена *TP53*.

Рис. 2. Детекция мутации гена *TP53* на разных этапах противоопухолевой терапии у больного *de novo* В-клеточным ОЛЛ.

Fig. 2. Detection of *TP53* mutation in different stages of therapy in *de novo* B-cell acute lymphoblastic leukemia patient.

терапии, однако продолжительность их короткая, и в целом результаты терапии признаются неудовлетворительными [23]. В работе С. Перрег и соавт. показано, что *TP53*-мутированные лимфоциты у пациентов с СЛФ имеют внутреннюю резистентность к химиотерапевтическим препаратам, применяемым в протоколах терапии острых лейкозов (хлорамбуцил, флударабин, флавопиридол) [34]. Для того чтобы сделать выводы об эффективности химиотерапевтического воздействия по протоколам ОЛЛ-2009 (ClinicalTrials.gov NCT01193933) и ОЛЛ-2016 (ClinicalTrials.gov NCT03462095) для этой категории больных, несомненно, нужно продолжать набор пациентов и увеличивать сроки наблюдения.

Диагностика наследственных опухолевых синдромов имеет важное практическое значение, поскольку, согласно мнению экспертов, этой группе больных показано выполнение аллоТГСК. Если в качестве потенциального донора рассматривается родственник донор, то крайне важно исключить у него наличие герминальных мутаций, поскольку ТГСК от родственного донора может привести к повторному развитию острого лейкоза из клеток донора. Данный подход обоснован необходимостью полной эрадикации не только злокачественного кроветворного клона, но и кроветворного клона с мутациями, ассоциированными с наследственными опухолевыми синдромами [35, 36].

Заключение

Гематологические злокачественные новообразования в ряде случаев могут быть обусловлены наследственной предрасположенностью. Принимая во внимание важность диагностики генетических синдромов для лечения и после-

дующего наблюдения за пациентами, следует быть особенно настороженными в отношении этого феномена у взрослых больных. При выявлении унаследованного генетического дефекта необходимо предлагать тестирование бессимптомным членам семьи, что позволит (в случае обнаружения соответствующей мутации) организовать ряд мероприятий, направленных на раннюю диагностику онкологической патологии. Из-за относительной редкости и значительной неоднородности наследственных опухолевых синдромов специфические меры профилактики, скрининга и лечения для носителей соответствующих мутаций преимущественно основываются на общих рекомендациях по ранней диагностике новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90094.

Благодарность. Региональным центрам и участникам многоцентрового исследования ОЛЛ-2016: К.Д. Капанову (Москва, Волгоград), Т.С. Константиновой (Екатеринбург), Е.А. Борисенковой (Калуга), Е.С. Фокиной (Киров), О.С. Самойловой и М.Е. Гришуниной (Нижний Новгород), О.Ю. Барановой и А.С. Антиповой (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), Л.В. Гавриловой (Саранск), Е.Е. Зининой (Сургут), В.А. Лапину (Ярославль).

Список сокращений

аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

МОБ – минимальная остаточная болезнь
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
СЛФ – синдром Ли-Фраумени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92. DOI:10.1200/JCO.2005.10.042
- Ngeow J, Liu C, Zhou K, et al. Detecting Germline PTEN Mutations Among At-Risk Patients With Cancer: An Age- and Sex-Specific Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2537-44. DOI:10.1200/JCO.2014.60.3456
- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8. DOI:10.1038/nature12981
- Collopy LC, Walne AJ, Cardoso S, et al. Triallelic and epigenetic-like inheritance in human disorders of telomerase. *Blood*. 2015;126(2):176-84. DOI:10.1182/blood-2015-03-633388
- Steinke V, Engel C, Büttner R, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(3):32-8. DOI:10.3238/arztebl.2013.0032
- Lax SF. Hereditary breast and ovarian cancer. *Pathologe*. 2017;38(3):149-55. DOI:10.1007/s00292-017-0298-5
- DiNardo CD, Bannan SA, Routbort M, et al. Evaluation of Patients and Families With Concern for Predispositions to Hematologic Malignancies Within the Hereditary Hematologic Malignancy Clinic (HHMC). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(7):417-28.e2. DOI:10.1016/j.clml.2016.04.001
- Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4):424-32. DOI:10.1182/blood-2017-02-735290
- Bannan SA, DiNardo CD. Hereditary Predispositions to Myelodysplastic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):838. DOI:10.3390/ijms17060838
- Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al. Germline ETV6 Mutations Confer Susceptibility to Acute Lymphoblastic Leukemia and Thrombocytopenia. *PLoS Genet*. 2015;11(6):e1005262. DOI:10.1371/journal.pgen.1005262
- Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2. *Am J Hum Genet*. 2011;88(1):115-20. DOI:10.1016/j.ajhg.2010.12.006
- Tawana K, Fitzgibbon J. Inherited DDX41 mutations: 11 genes and counting. *Blood*. 2016;127(8):960-1. DOI:10.1182/blood-2016-01-690909
- Maciejewski JP, Padgett RA, Brown AL, Müller-Tidow C. DDX41-related myeloid neoplasia. *Semin Hematol*. 2017;54(2):94-7. DOI:10.1053/j.seminhematol.2017.04.007
- Kanagal-Shamanna R, Loghavi S, DiNardo CD, et al. Bone marrow pathologic abnormalities in familial platelet disorder with propensity for myeloid malignancy and germline RUNX1 mutation. *Haematologica*. 2017;102(10):1661-70. DOI:10.3324/haematol.2017.167726
- Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood*. 2016;127(11):1387-97. DOI:10.1182/blood-2015-09-669937
- Nickels EM, Soodalter J, Churpek JE, Godley LA. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(4):254-69. DOI:10.1177/2040620713487399
- Chompret A, Brugières L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82(12):1932-7. DOI:10.1054/bjoc.2000.1167
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5728
- Valdez JM, Nichols KE, Kesslerwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol*. 2017;176(4):539-52. DOI:10.1111/bjh.14461
- Birch JM, Hartley AL, Marsden HB, et al. Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*. 1984;49(3):325-31. DOI:10.1038/bjc.1984.51
- Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res*. 1988;48(18):5358-62
- Birch JM, Hartley AL, Blair V, et al. Identification of factors associated with high breast cancer risk in the mothers of children with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1990;8(4):583-90. DOI:10.1200/JCO.1990.8.4.583
- Swaminathan M, Bannan SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(1):a003210. DOI:10.1101/mcs.a003210
- Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer*. 1997;76(1):1-14. DOI:10.1038/bjc.1997.328
- McBride KA, Ballinger ML, Killick E, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(5):260-71. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.41
- Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat*. 2007;28(6):622-9. DOI:10.1002/humu.20495
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI:10.1182/blood-2016-03-643544
- Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. Oxford, 1999; p. 95-8.
- Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н., Басхаева Г.А., и др. Трудности диагностики и терапии Рн-подобных острых лимфобластных лейкозов: описание 3 клинических случаев. *Терапевтический архив*. 2018;90(7):110-7 [Zarubina KI, Parovichnikova EN, Baskhaeva GA, et al. Diagnostics and Treatment Challenges of Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia: A Description of 3 Clinical Cases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(7):110-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018907110-117
- Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):242-52. DOI:10.1038/ng.2532
- Hsiao MH, Yu AL, Yeargin J, et al. Nonhereditary p53 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia are associated with the relapse phase. *Blood*. 1994;83(10):2922-30
- Comeaux EQ, Mullighan CG. TP53 Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(3):a026286. DOI:10.1101/cshperspect.a026286
- Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet*. 2016;5(2):84-8. DOI:10.1055/s-0036-1579759
- Pepper C, Thomas A, Hoy T. Leukemic and non-leukemic lymphocytes from patients with Li-Fraumeni syndrome demonstrate loss of p53 function, Bcl-2 family dysregulation and intrinsic resistance to conventional chemotherapeutic drugs but not flavopiridol. *Cell Cycle*. 2003;2(1):53-8
- Akpan IJ, Osman AEG, Drazer MW, Godley LA. Hereditary Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis, Questions, and Controversies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(6):426-34. DOI:10.1007/s11899-018-0473-7
- University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016;128(14):1800-13. DOI:10.1182/blood-2016-05-670240

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Пятилетний опыт терапии ибрутинибом рецидивов и рефрактерных форм лимфомы из клеток мантийной зоны в условиях реальной российской клинической практики

В.И. Воробьев^{✉1}, Э.Г. Гемдзян², Л.В. Федорова³, Н.Б. Михайлова³, Р.К. Ильясов⁴, Л.П. Калейкина⁵, О.С. Трубякова⁶, К.Д. Капланов¹, Е.В. Мельниченко⁷, Е.В. Мартынова⁸, Е.П. Яковлева⁹, О.Ю. Ли¹⁰, Е.В. Тарасенко¹¹, Е.П. Чумакова¹², Н.Б. Булиева¹³, Е.С. Нестерова², О.В. Марголин², В.А. Жеребцова¹, А.С. Бутаев¹, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;

⁵ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;

⁶ГБУЗ ВО «Городская клиническая больница №5 г. Владимира», Владимир, Россия;

⁷Новосибирский гематологический центр, Новосибирск, Россия;

⁸КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

⁹КГБУЗ АК «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия;

¹¹ГБУЗС «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь, Россия;

¹²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;

¹³ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград, Россия

Аннотация

Обоснование. Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) – редкая и агрессивная В-клеточная лимфома. Интенсификация химиотерапии значительно улучшила результаты лечения, но развитие рецидива неизбежно. В исследованиях II–III фазы ибрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с рецидивом и резистентным (р/р) течением ЛКМЗ.

Цель. Оценить эффективность и токсичность монотерапии ибрутинибом у пациентов с р/р ЛКМЗ в повседневной практике.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом р/р ЛКМЗ, получившие не менее одной линии химиотерапии. Тяжелый соматический статус, цитопения, инфекционные осложнения и геморрагический синдром не служили противопоказаниями для начала терапии. Ибрутиниб назначался в дозе 560 мг ежедневно до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Результаты. С мая 2015 по сентябрь 2020 г. включены 106 пациентов в 16 регионах России. Медиана возраста – 66 лет; ECOG>2 – 18%; бластоидный вариант (или Ki67>40%, или WBC>50×10⁹/л) – 43%. Медиана предшествующих линий терапии – 2 (1–11). Общий ответ достигнут у 78,4% (полная ремиссия – 27,4%). Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) – 13,6 мес, общей выживаемости (ОВ) – 23,2 мес. При бластоидном варианте медиана БПВ составила 4,4 мес против 36,5 мес в альтернативной группе ($p<0,001$), медиана ОВ – 9,0 мес против 41,0 мес ($p=0,001$). Медиана ОВ при развитии резистентности к ибрутинибу – 3,2 мес.

Наиболее частые осложнения: геморрагии (63%), диарея (62%), миалгии и мышечные судороги (60%), инфекции (31%), кожная токсичность – 15%, аритмия – 8%. Ни одному из пациентов полностью терапию ибрутинибом из-за токсичности не остановили.

Заключение. Ибрутиниб эффективен и хорошо переносится в рутинной практике терапии р/р ЛКМЗ, а результаты согласуются с данными международных исследований. Благоприятный профиль токсичности и высокая частота ответов позволили назначать ибрутиниб при тяжелом соматическом статусе, цитопении или наличии инфекционных осложнений.

Ключевые слова: ибрутиниб, лимфома из клеток мантийной зоны, рецидив, резистентное течение, реальная практика

Для цитирования: Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Федорова Л.В., Михайлова Н.Б., Ильясов Р.К., Калейкина Л.П., Трубякова О.С., Капланов К.Д., Мельниченко Е.В., Мартынова Е.В., Яковлева Е.П., Ли О.Ю., Тарасенко Е.В., Чумакова Е.П., Булиева Н.Б., Нестерова Е.С., Марголин О.В., Жеребцова В.А., Бутаев А.С., Птушкин В.В. Пятилетний опыт терапии ибрутинибом рецидивов и рефрактерных форм лимфомы из клеток мантийной зоны в условиях реальной российской клинической практики. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 770–777. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200930

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Воробьев Владимир Иванович** – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд.-нием трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел.: +7(903)152-15-50; e-mail: morela@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2692-8961

✉ **Vladimir I. Vorobyev.** E-mail: morela@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2692-8961

Гемдзян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8357-977X

Eduard G. Gemdzhian. ORCID: 0000-0002-8357-977X

Федорова Людмила Валерьевна – врач-гематолог отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-3275-219X

Liudmila V. Fedorova. ORCID: 0000-0002-3275-219X

Михайлова Наталья Борисовна – канд. мед. наук, врач-гематолог, рук. отд. клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-8153-8122

Natalia B. Mikhailova. ORCID: 0000-0002-8153-8122

Five year experience in ibrutinib therapy for relapsed and refractory mantle cell lymphoma in real world Russian clinical practice

Vladimir I. Vorobyev^{✉1}, Eduard G. Gemdzhian², Liudmila V. Fedorova³, Natalia B. Mikhailova³, Ridvan K. Ilyasov⁴, Liliia P. Kaleikina⁵, Olga S. Trubyakova⁶, Kamil D. Kaplanov¹, Elena V. Melnichenko⁷, Elena V. Martynova⁸, Elena P. Yakovleva⁹, Olga Yu. Li¹⁰, Elena V. Tarasenko¹¹, Elena P. Chumakova¹², Natalia B. Bulieva¹³, Ekaterina S. Nesterova², Oleg V. Margolin², Vera A. Zhrebtsova¹, Lev S. Butaev¹, Vadim V. Ptushkin¹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;

⁵Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia;

⁶Vladimir City Clinical Hospital №5, Vladimir, Russia;

⁷Novosibirsk Hematology Center, Novosibirsk, Russia;

⁸Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

⁹Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

¹⁰Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia;

¹¹Pirogov City hospital №1, Sevastopol, Russia;

¹²Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia;

¹³Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

Abstract

Background. Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare and clinically aggressive lymphoma subtype. Current approaches have greatly improved patients' outcomes, but relapse is inevitable. In phase II–III clinical trials, ibrutinib has shown significant activity in patients with relapsed or refractory (R/R) MCL.

Aim. To assess efficacy and toxicity of ibrutinib monotherapy in patients with R/R MCL in routine practice outside of clinical trials.

Materials and methods. The study enrolled patients with confirmed R/R MCL who had received at least one line of previous chemotherapy. ECOG 2–4, cytopenia, infectious complications, hemorrhagic syndrome were not exclusion criteria. Patients received daily oral ibrutinib 560 mg until progression or unacceptable toxicity.

Results. From May 2015 to September 2020 ibrutinib therapy was started in 106 patients with R/R MCL in 16 regions of Russia. The median age was 66 years; ECOG>2 – 18%, blastoid variant (or Ki67>40% or WBC>50×10⁹/l) – 43%. The median number of previous treatment lines was 2 (1–11). The ORR was 78.4% (CRR – 27.4%). The median PFS was 13.6 months and OS 23.2 months. In the blastoid group the median PFS was 4.4 months vs 36.5 months in the alternative group ($p<0.001$), the median OS – 9.0 vs 41.0 ($p=0.001$). The median OS of patients after progression on ibrutinib was 3.2 months.

The common complications are hemorrhages (63%), diarrhea (62%), myalgia and muscle cramps (60%), infections (31%), skin and nail toxicity – 15%, arrhythmia – 8%. None of recipients had to completely discontinue ibrutinib therapy due to complications.

Conclusion. Ibrutinib is effective and well tolerated in routine practice of R/R MCL treatment and our results are consistent with international clinical trials. The favorable toxicity profile and the high response rate made it possible to prescribe ibrutinib in severe somatic status, cytopenia, and even in the presence of infectious complications.

Keywords: ibrutinib, mantle cell lymphoma, real-world practice, refractory, relapsed

For citation: Vorobyev VI, Gemdzhian EG, Fedorova LV, Mikhailova NB, Ilyasov RK, Kaleikina LP, Trubyakova OS, Kaplanov KD, Melnichenko EV, Martynova EV, Yakovleva EP, Li OYu, Tarasenko EV, Chumakova EP, Bulieva NB, Nesterova ES, Margolin OV, Zhrebtsova VA, Butaev LV, Ptushkin VV. Five year experience in ibrutinib therapy for relapsed and refractory mantle cell lymphoma in real world Russian clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (7): 770–777. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200930

Ильясов Ридван Казимович – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова». ORCID: 0000-0003-0626-697X

Ridvan K. Ilyasov. ORCID: 0000-0003-0626-697X

Калейкина Лилия Павловна – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

Liliia P. Kaleikina

Трубякова Ольга Станиславовна – врач-гематолог ГБУЗ ВО «ГКБ №5 г. Владимира»

Olga S. Trubyakova

Капланов Камил Даниялович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии №11 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-6574-0518

Kamil D. Kaplanov. ORCID: 0000-0001-6574-0518

Мельниченко Елена Васильевна – врач-гематолог Новосибирского гематологического центра

Elena V. Melnichenko

Мартынова Елена Викторовна – врач-гематолог отд-ния гематологии КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-7004-7432

Elena V. Martynova. ORCID: 0000-0002-7004-7432

Яковлева Елена Павловна – врач-гематолог КГБУЗ АК ККБ. ORCID: 0000-0002-8284-7832

Elena P. Yakovleva. ORCID: 0000-0002-8284-7832

Ли Ольга Юрьевна – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ СОКБ. ORCID: 0000-0002-1237-6107

Olga Yu. Li. ORCID: 0000-0002-1237-6107

Тарасенко Елена Викторовна – врач-гематолог ГБУЗС «ГБ №1 им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1356-736X

Elena V. Tarasenko. ORCID: 0000-0002-1356-736X

Введение

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) является редким и агрессивным вариантом В-клеточной лимфомы, составляющим около 6% от всех неходжкинских лимфом [1–3]. Современные подходы с интенсификацией химиотерапии значительно улучшили результаты лечения, но у большинства пациентов развивается рецидив заболевания даже через 10 лет наблюдения [4–6]. Выбор 2-й линии терапии зависит от срока развития рецидива, его клинических проявлений и соматического статуса пациента. Большинство схем противорецидивной полихимиотерапии позволяет достичь ответ у 40–70% больных, но медиана продолжительности второй ремиссии редко превышает 18–22 мес [7]. При дальнейшем прогрессировании использование полихимиотерапии, как правило, малоэффективно, а время общей выживаемости (ОВ) измеряется месяцами [8].

Прогресс в терапии ЛКМЗ лежит в области разработки препаратов и клеточных технологий, нацеленных на новые терапевтические мишени, расположенные как на поверхности клеток (CD19), так и внутри них (BCL2) [9, 10]. Другим важным направлением является разработка лекарств, блокирующих передачу внутриклеточных сигналов, необходимых для выживания и пролиферации В-лимфоцитов. Один из таких путей – передача сигнала от В-клеточного рецептора к ядру лимфоцита. Важным участником этой цепи является тирозинкиназа Брутона (БТК). Ибрутиниб, являясь ингибитором БТК, необратимо связывается с остатком цистеина (Cys-481) в активном сайте АТФ-связывающего кармана и блокирует ее функцию [11].

В регистрационных клинических исследованиях II–III фазы (M. Wang и M. Dreyling) терапия ибрутинибом у пациентов с рецидивом и резистентным (р/р) течением ЛКМЗ продемонстрировала впечатляющие результаты: частота общего ответа (ОО) составила 68–72%, полных ремиссий (ПР) – 19–21%, медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) – 13–14,6 мес, а медиана ОВ – 22,5 мес [12, 13].

В России ибрутиниб зарегистрирован в конце 2015 г. Первые результаты применения ибрутиниба у 42 пациентов в Москве нами опубликованы в 2019 г. [14]. В данной работе

представлен анализ применения ибрутиниба в реальной российской клинической практике у 106 пациентов с р/р ЛКМЗ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с р/р ЛКМЗ из 16 регионов Российской Федерации. Для 74 пациентов анализ носил проспективный характер: больным выдавались опросники по основным жизненным функциям и осложнениям до начала приема препарата. Нежелательные явления (НЯ) оценивались как самими пациентами, так и врачом. У 32 лиц информация получена ретроспективно из медицинской документации. Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз ЛКМЗ [транслокация t(11;14) и/или ядерная гиперэкспрессия циклина D1], наличие измеряемых проявлений заболевания и не менее одной линии предшествующей химиотерапии. Тяжелый соматический статус (ECOG 2–4), цитопения 3–4-й степени, инфекционные осложнения 1–3-й степени, геморрагический синдром 1–2-й степени и бластоидный вариант не являлись противопоказаниями. Критериями исключения стали предшествующая терапия ингибиторами БТК, участие в международных клинических исследованиях, комбинирование ибрутиниба с цитостатическими препаратами, невозможность смены антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (варфарина) и вовлечение центральной нервной системы. Ибрутиниб назначался в дозе 560 мг внутрь (4 капсулы) 1 раз в сутки до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности.

Первичным критерием эффективности выбрана БПВ (время измерялось от первого приема препарата до прогрессирования лимфомы или смерти от любой причины). В случаях выполнения полихимиотерапии с целью консолидации ОО или трансплантации стволовых кроветворных клеток время БПВ высчитывалась до дня новой терапии (сам факт новой терапии событием не считался). Вторичными критериями эффективности служили частота ПР и ОО в соответствии с классификацией Лугано [15], безопасность терапии. Длительность ответа менее 60 дней расценивалась как его отсутствие, а заболевание рассматривалось как резистентное к ибрутинибу. Токсичность оценивалась по шкале СТСАЕ, версия 4.03 [16].

Чумакова Елена Петровна – врач-гематолог, зав. отд-нием гематологии ГБУЗ ПК ПККБ

Бульева Наталья Борисовна – врач-гематолог, зав. гематологическим отд-нием Калининградской ОКБ. ORCID: 0000-0002-4824-9484

Нестерова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6035-9547

Марголин Олег Викторович – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6211-5677

Жеребцова Вера Анатольевна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3052-269X

Бутаев Лев Сергеевич – врач-гематолог отд-ния трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина. ORCID: 0000-0002-1060-3804

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. глав. врача по медицинской части (гематологии) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

Elena P. Chumakova

Natalia B. Bulieva. ORCID: 0000-0002-4824-9484

Ekaterina S. Nesterova. ORCID: 0000-0002-6035-9547

Oleg V. Margolin. ORCID: 0000-0002-6211-5677

Vera A. Zherebtsova. ORCID: 0000-0002-3052-269X

Lev S. Butaev. ORCID: 0000-0002-1060-3804

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Статистический анализ включал анализ выживаемости (по методу Каплана–Мейера) и многофакторный регрессионный анализ (по модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков – ОР). Для расчетов использовались статистические пакеты Stata 13 и StatXact 11. Порог статистической значимости p принят равным 0,05. Статус всех больных проверен на дату проведения статистического анализа.

В случаях, когда измерение параметра считалось невозможным у всех пациентов, в знаменателе дроби (приводимой в скобках) указана численность выборки тех больных, для которых измерение было возможно. К дате проведения статистического анализа данные всех больных проверены.

Результаты

С 15 мая 2015 по 15 сентября 2020 г. терапия ибрутинибом начата у 106 пациентов с р/р ЛКМЗ. Медиана возраста составила 66 лет (диапазон 37–85 лет); мужчины – 72,6% (77/106). У 18% (15/84) соматический статус, определяемый по шкале ECOG, составил 3–4 балла. Блостоидный вариант, уровень пролиферативной активности Ki-67 > 40% и/или гиперлейкоцитоз более $50 \times 10^9/\text{л}$ выявлены в 43% (40/92). На момент начала терапии у 1 пациентки отмечена нейтропения IV ст. и у 2 больных – тромбоцитопения IV ст.

Медиана числа линий предшествующего лечения составила 2 (1–11). Ритуксимаб получали 98% (104/106) больных, СНОР-подобные схемы – 80%, бендамустин – 65%, комбинацию бендамустина и цитарабина (R-BAC) – 28%, высокие дозы цитарабина (не менее $4 \text{ г}/\text{м}^2$) – 23%, аутологичную трансплантацию стволовых клеточных клеток (аутоТСКК) – 14%. Зоны массивного опухолевого поражения (более 10 см) выявлены в 26% случаев; 48% (49/103) резистентны к последней линии терапии, предшествующей ибрутинибу (табл. 1).

К 15 сентября 2020 г. 40,6% больных продолжали лечение ибрутинибом длительностью от 1 до 52 мес. Рецидив или прогрессия заболевания констатированы у 56,6%

пациентов. Умерли 50,9% больных: 48,1% в результате прогрессии лимфомы, 2,8% (3/106) от иных причин (вторая опухоль, прогрессия хронической сердечной недостаточности, и в 1 случае причина неизвестна). Альтернативную противоопухолевую терапию получают 8,5% пациентов с развившейся рефрактерностью к ибрутинибу.

Двум пациентам вне прогрессии выполнена трансплантация аллогенных стволовых клеточных клеток и еще 2 – аутоТСКК. После аутоТСКК пациенты продолжают прием ибрутиниба. Досрочно терапия прекращена по причине отсутствия препарата у 2 больных в состоянии ПР (у обоих сохранение ПР). Еще 2 пациента отказались от продолжения терапии по личным причинам (токсичности 2–4-й степени у них не отмечено): в 1 случае сохраняется ПР в течение 37 мес, у 2-го пациента с частичной ремиссией быстро развилась прогрессия лимфомы и наступила смерть.

Ответ на лечение оценен у 102 из 106 пациентов. Частота ОО составила 78,4%, ПР – 27,4%. Медиана БПВ для всех 106 пациентов – 13,6 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10–20,8 мес), 3-летняя БПВ – 31,8% (рис. 1). Медиана ОВ составила 23,2 мес (95% ДИ 16,4–40,8 мес), 3-летняя ОВ – 40,2% (рис. 2).

У пациентов с блостоидным вариантом, Ki-67 > 40%, лейкоцитозом выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (43% пациентов) медиана БПВ составила 4,4 мес против 36,5 мес в альтернативной группе ($p=0,001$), 3-летняя БПВ составила 6,5% против 48% ($p=0,001$), ОР 2,7 (рис. 3). Медиана ОВ составила 9,0 мес против 41,0 мес в альтернативной группе ($p=0,001$), 3-летняя ОВ составила 13% против 58% ($p=0,001$), ОР 2,6 (рис. 4).

В результате многофакторного анализа выявлены прогностически неблагоприятные для БПВ независимые статистически значимые характеристики:

- возраст (старше 65 лет против 65 лет и моложе);
- количество предшествующих линий терапии (более 2 против 2 и более);
- статус пациента по шкале ECOG (выше 1 против 0–1);
- блостоидный вариант, и/или Ki-67 > 40%, и/или гиперлейкоцитоз выше $50 \times 10^9/\text{л}$;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table. 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр	Результат
Женщины/мужчины, %	27,4/72,6
Возраст, лет, медиана (размах)	66 (37–85)
ECOG 0–2 балла	82%
ECOG 3–4 балла	18%
Медиана линий предшествующей терапии (размах)	2 (1–11)
<i>Используемые схемы и препараты на предыдущих этапах лечения</i>	
Ритуксимаб	98%
СНОР-подобные курсы	80%
Бендамустин (в том числе R-BAC)	65% (28%)
Цитарабин $\geq 4 \text{ г}/\text{м}^2$ на курс	23%
Препараты платины	19%
Бортезомиб	11%
Флударабин	10%
Гемцитабин	12%
Лучевая терапия	10%
АутоТСКК	14%
Рецидив после последней линии терапии	52%
Резистентность к последней линии терапии	48%

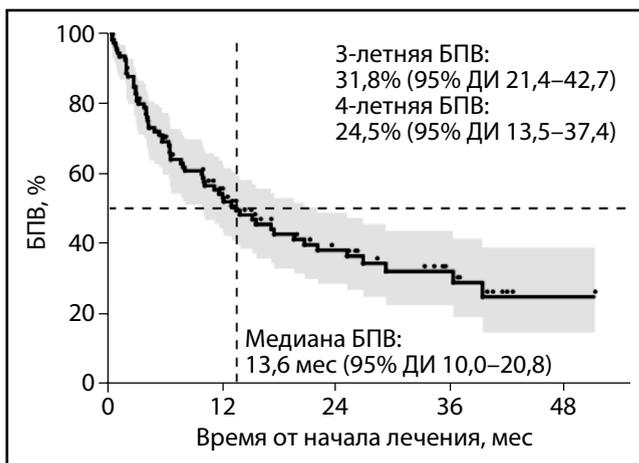


Рис. 1. БПВ больных ($n = 106$) с р/р ЛКМЗ при монотерапии ибрутинибом (медиана наблюдения 34,5 мес).
Fig. 1. Progression free survival (PFS) of patients ($n = 106$) with relapse/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) during monotherapy with ibrutinib (median follow-up 34.5 months).

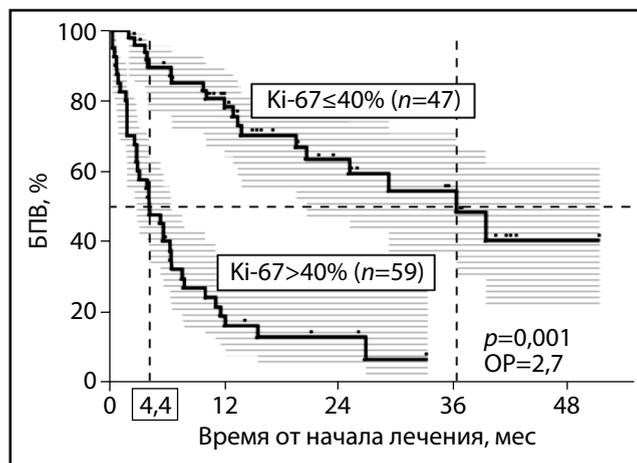


Рис. 3. БПВ больных с р/р ЛКМЗ в зависимости от наличия или отсутствия бластоидного варианта, и/или Ki-67 > 40%, и/или лейкоцитоза выше $50 \times 10^9/\text{л}$.
Fig. 3. PFS of patients with R/R MCL, depending on the presence or absence of the blastoid variant, and/or Ki-67 > 40%, and/or white blood cells (WBC) > $50 \times 10^9/\text{L}$.

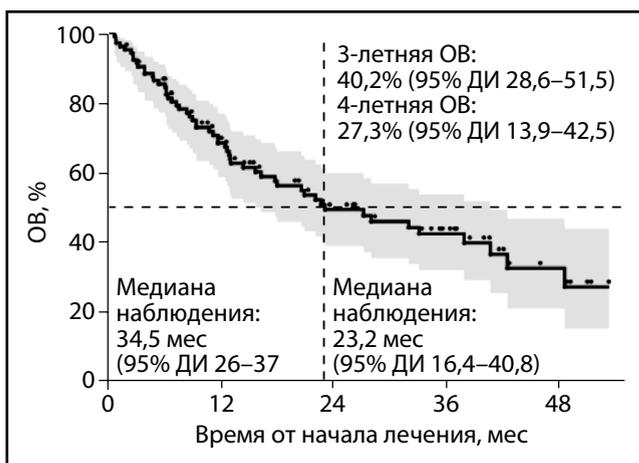


Рис. 2. ОВ больных ($n = 106$) с р/р ЛКМЗ при монотерапии ибрутинибом (медиана наблюдения 34,5 мес).
Fig. 2. Overall survival (OS) of patients ($n = 106$) with R/R MCL during monotherapy with ibrutinib (median follow-up 34.5 months).

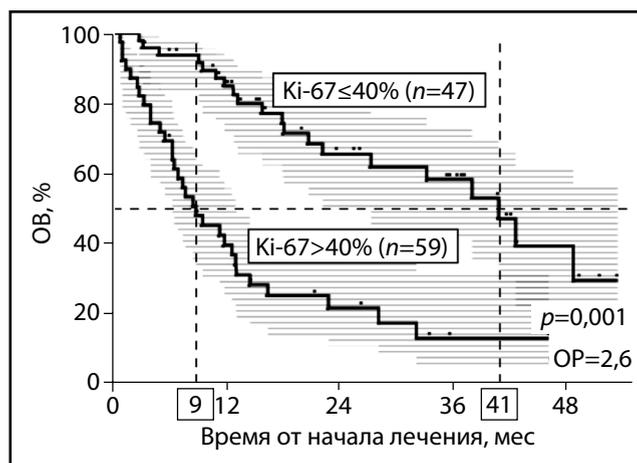


Рис. 4. ОВ больных с р/р ЛКМЗ в зависимости от наличия или отсутствия бластоидного варианта, и/или Ki-67 > 40% и/или лейкоцитоза > $50 \times 10^9/\text{л}$.
Fig. 4. OS of patients with R/R MCL, depending on the presence or absence of the blastoid variant and/or Ki-67 > 40% and/or WBC > $50 \times 10^9/\text{L}$.

- отмена или снижение дозы ибрутиниба (из-за накопленной токсичности, являлись благоприятным признаком, связанным, по всей видимости, с большей длительностью приема);
- пол больного (рис. 5).

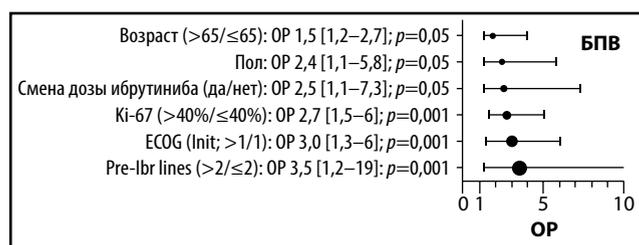
При многофакторном анализе для ОВ прогностически неблагоприятными независимыми статистически значимыми характеристиками больных являлись:

- количество предшествующих линий терапии (более 2 или 2 и менее);
- статус пациента по шкале ECOG (выше 1 против 0–1);
- бластоидный вариант, и/или Ki-67 > 40%, и/или гиперлейкоцитоз выше $50 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 6).

Переносимость терапии ибрутинибом в большинстве случаев была удовлетворительной. Самыми распространен-

ными НЯ стали миалгии и мышечные судороги (60%, все 1–2 ст.), диарея – 62%, (1–2-й степени в 58%; 3-й степени в 4%), геморрагические осложнения – 63% (все 1–2 ст.). Однократные трансфузии тромбоконцентрата выполнены 2 (1,8%) больным. Мерцательная аритмия и тахикардия зафиксированы у 8% (8/97). Коррекция гипертензии потребовалась 9,5% больных. Нейтропения 4-й степени развилась у 1 пациентки, что потребовало снижения дозы препарата до 420 мг/сут. «Перераспределительный лейкоцитоз» отмечен у 3 пациентов. Ни у одного из них он не превысил $90 \times 10^9/\text{л}$.

В 2 случаях развилась острая почечная недостаточность в 1-й месяц приема ибрутиниба у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой. В 1-м случае развился рабдомиолиз, предположительно связанный с одномоментным приемом статинов, во 2-м – синдром лизиса опухоли. В обоих случаях



Примечание. Здесь и в рис. 6: в квадратных скобках 95% ДИ для ОР.

Рис. 5. Факторы неблагоприятного прогноза для БПВ больных р/р ЛКМЗ.

Fig. 5. Factors of an unfavorable prognosis for PFS in patients with R/R MCL.

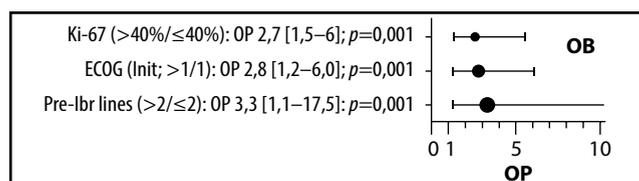


Рис. 6. Факторы неблагоприятного прогноза для ОВ больных р/р ЛКМЗ.

Fig. 6. Factors of an unfavorable prognosis for OS in patients with R/R MCL.

пациентам проводилась заместительная почечная терапия, а после восстановления функции почек терапия ибрутинибом продолжена в полной дозе без признаков нефротоксичности в дальнейшем.

Инфекционные осложнения отмечены у 31% больных (1–2-й степени – 21,5%, 3-й степени – 9,5%). Преимущественно встречались инфекции верхних дыхательных путей и пневмонии, синуситы, герпетические осложнения, пиодермии.

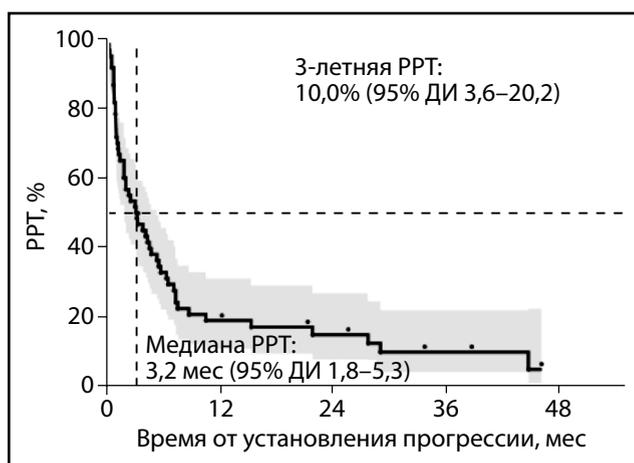
Нарушение целостности кожных покровов, целостности ногтевых пластин, эритематозные высыпания, зуд отмечены у 15% пациентов. Преимущественно данный тип осложнений развивался через 4–6 мес приема ибрутиниба и в подавляющем большинстве случаев приводил к перерывам в терапии на 7–14 дней или длительному снижению дозы до 280–420 мг/сут.

Плановые оперативные вмешательства, инфекционные осложнения 3 ст., развитие токсичности вели к временной отмене препарата на срок до 14 дней или временному снижению его дозировки до 140–420 мг/сут у 26% больных. У 6,6% (7/106) пациентов доза ибрутиниба снижена до 280–420 мг на период более 3 мес. Полная отмена исследуемого препарата из-за осложнений не потребовалась ни одному больному.

При развитии резистентности к ибрутинибу продолжительность медианы ОВ составила 3,2 мес (95% ДИ 1,8–5,3 мес), а 3-летняя выживаемость – 10% (95% ДИ 3,6–20,2 мес); рис. 7.

Обсуждение

Первыми таргетными препаратами, применяемыми в терапии р/р ЛКМЗ, являлись бортезомиб, темзирилолимус и леналидомид. Эти лекарства не нашли широкого применения из-за низкой эффективности и серьезной токсичности [17–19]. К группе «новых» препаратов, продемонстрировавших



Примечание. PPT – post-progression time.

Рис. 7. ОВ после прогрессии на фоне терапии ибрутинибом.

Fig. 7. OS after progression with ibrutinib therapy.

высокую эффективность, можно отнести ингибиторы БТК и ВСL2 [10, 12, 13, 20]. Первым коммерчески доступным препаратом в этой группе стал ингибитор БТК ибрутинибом.

В нашем исследовании оценены результаты монотерапии ибрутинибом у пациентов с р/р ЛКМЗ в повседневной клинической практике в 16 регионах РФ. Практически все крупные гематологические центры РФ предоставили информацию о пациентах. Предшествующая терапия включенных в исследование больных соответствовала принятой практике. Частота достижения ответа в анализируемой популяции составила 78,4%, ПР – 27,4%. Это сопоставимо с результатами международных многоцентровых исследований (PCYC-1104, SPARK и RAY), продемонстрировавших достижение ОО у 66% пациентов, а ПР – у 20% [21]. Различия в частоте ответов можно объяснить отсутствием в нашем исследовании контроля минимальной остаточной болезни и независимой экспертизы, которая нередко более строго подходит к критериям достижения ответа [13]. Поэтому первичным критерием эффективности мы выбрали длительность БПВ – независимый показатель эффективности терапии в условиях отсутствия единого стандартизированного метода оценки ответов. В представленном анализе медиана БПВ составила 13,6 мес. Медианы БПВ в исследованиях PCYC-1104 ($n=111$), SPARK ($n=120$) и RAY ($n=139$) составили 13,9, 10,5 и 14,6 мес соответственно [21].

Важной особенностью нашей выборки стало выявление у 43% больных бластоидной морфологии, индекса Ki-67>40% и/или лейкоцитоза более $50 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, в 18% случаев соматический статус, оцениваемый по шкале ECOG, составил 3–4 балла. В рамках многофакторного анализа данные характеристики оказали значимое негативное влияние на прогноз. Являясь важной частью рутинной практики, большинство пациентов с перечисленными факторами неблагоприятного прогноза не включаются в международные клинические исследования II–III фазы. Например, частота встречаемости бластоидного варианта в 3 международных клинических исследованиях ибрутиниба PCYC-1104, SPARK и RAY составила всего 12%, а соматический статус по шкале ECOG>2 являлся критерием исключения [21].

При анализе НЯ значимых различий с данными международных исследований не выявлено.

При развитии резистентности к ибрутинибу медиана ОВ у пациентов в нашей выборке составила 3,2 мес. Таким образом, если пациент является кандидатом для трансплантации аллогенных стволовых кроветворных клеток, то оптимальным временем выполнения данной процедуры считаются 3–5-й месяцы терапии, особенно в случае агрессивного морфологического варианта.

Одной из опций, которая, вероятно, позволит улучшить прогноз, особенно в группе пациентов с бластоидным вариантом заболевания и/или наличием мутации в гене *tp53*, будет добавление к терапии ибрутинибу венетоклакса [22]. Данная комбинация одобрена в США на основе публикации ее эффективности у 24 пациентов с ЛКМЗ, среди которых 23 человека были с рецидивом или рефрактерным течением заболевания, а 1/2 пациентов относились к группе крайне высокого риска из-за наличия делеции 17p13 или мутации в гене *tp53*. Данный режим позволил достигнуть полные ПЭТ-негативные ремиссии у 71% больных [22].

Заключение

Несмотря на ограничения наблюдательных исследований, настоящий отчет о реальном опыте имеет большое значение – подтверждены данные, что лечение ибрутинибом эффективно и хорошо переносится в рамках рутинной практики и результаты соответствуют данным международных исследований. Благоприятный профиль токсичности, возможность управления НЯ, удобный способ приема и быстрота ответа позволили назначать ибрутиниб при тяжелом соматическом статусе, цитопении и наличии инфекционных осложнений. В то же время ряд побочных эффектов требует постоянного медицинского наблюдения за пациентами.

Конфликт интересов. Работа не имела спонсорской поддержки. В.И. Воробьев читает лекции и участвует в экспертных советах Janssen, AstraZeneca, Abbvie, Roche, Novartis, Sanofi, Astellas, Takeda, MSD (Celgene), BMS, Gilead, Нанолек, Биокад.

Список сокращений

АутоТСКК – аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток
БПВ – беспрогрессивная выживаемость
БТК – тирозинкиназа Брутона
ДИ – доверительный интервал
ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны (мантийноклеточная лимфома)

НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОО – общий ответ
ОР – отношение рисков
ПР – полная ремиссия
р/р – рецидив и резистентность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
2. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008;113(4):791-8. DOI:10.1002/cncr.23608
3. Leux C, Maynadie M, Troussard X, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Ann Hematol*. 2014;93(8):1327-33. DOI:10.1007/s00277-014-2049-5
4. Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Дубровин Е.И., и др. Риск-адаптированная интенсивная индукционная терапия, аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток и поддерживающая терапия ритуксимабом позволяют достигнуть высоких показателей 7-летней выживаемости у больных лимфомой из клеток мантийной зоны. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):41-51 [Vorob'yev VI, Gemdzian EG, Dubrovin EI, et al. Risk-adapted intensive induction therapy, autologous stem cell transplantation, and rituximab maintenance allow to reach a high 7-year survival rate in patients with mantle cell lymphoma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(7):41-51 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000322
5. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355-62. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x
6. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemioimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08228.x
7. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1814-28. DOI:10.1080/10428194.2017.1403602
8. Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol*. 2018;181(2):215-28. DOI:10.1111/bjh.15170
9. Wang M, Munoz J, Goy A. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42. DOI:10.1056/NEJMoa1914347
10. Davids SM, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase 1 First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826-33. DOI:10.1200/jco.2016.70.4320
11. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(29):13075-80. DOI:10.1073/pnas.1004594107
12. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Longterm follow-up of MCL patients treated with single agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126:739-45. DOI:10.1182/blood-2015-03-635326
13. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, openlabel, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770-8. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
14. Воробьев В.И., Жеребцова В.А., Дубровин Е.И., и др. Промежуточные результаты проспективного наблюдательного исследования: 2-летний опыт применения ибрутиниба при рецидивах и рефрактерном течении мантийноклеточной лимфомы в реальной клинической практике. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):165-72 [Vorob'yev VI, Zherebtsova VA, Dubrovin EI, et al. Intermediate Results of Prospective Observational Study: The 2-year Experience of Ibrutinib Therapy in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in Clinical Practice. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):165-72 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-2-165-172
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68. DOI:10.1200/jco.2013.54.8800
16. Cancer Therapy Evaluation Program CTCAE, version 4.03. June 14, 2010. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30. Accessed: 23.06.2021

17. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4867-74. DOI:10.1200/jco.2006.07.9665
18. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Clin Oncol.* 2009;27(23):3822-9. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977
19. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319-31. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00559-8
20. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2019;33(11):2762-6. DOI:10.1038/s41375-019-0575-9
21. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017;179(3):430-8. DOI:10.1111/bjh.14870
22. Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1211-23. DOI:10.1056/NEJMoa1715519

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой

М.В. Фирсова✉, Л.П. Менделеева, Е.Н. Паровичникова, М.В. Соловьев, Л.А. Кузьмина, Н.В. Рисинская, Т.В. Абрамова, И.В. Гальцева, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать эффективность трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от родственного идентичного по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens – HLA) донора больным с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. С 2013 по 2018 г. в исследование включены 8 пациентов (6 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 27 до 55 лет (медиана 39 лет) с ММ, которым выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора (7 больным – после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в 1 случае – без предшествующей ауто-ТГСК). Всем больным потребовалось 2 и более линий индукционной терапии, при этом достигнутый противоопухолевый эффект оказался нестойким. Перед алло-ТГСК полная и очень хорошая частичная ремиссия определялись в единичных случаях, у 4 больных ответ расценен как частичная ремиссия, стабилизация – в 1 наблюдении, прогрессия – у 1 пациента. Предтрансплантационное кондиционирование всем больным проведено в режиме пониженной интенсивности (флударабин 30 мг/м² × 6 сут + бусульфан 4 мг/кг × 2 сут). Иммуносупрессивная терапия включала введение антигитотического глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида.

Результаты. Тяжелая форма острой реакции «трансплантат против хозяина» (3–4-й степени) фиксировалась в 3 (37,5%) наблюдениях, привела к летальному исходу в 1 случае. Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных, полная ремиссия у них сохраняется в течение 29–86 мес после алло-ТГСК. Специфическая терапия этим больным не проводится. Семилетняя выживаемость без прогрессии составила 75%, 7-летняя общая выживаемость – 84% при медиане наблюдения 65 мес. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 12,5%.

Заключение. Алло-ТГСК рассматривается в качестве альтернативного метода терапии молодых больных с агрессивным течением ММ. Выполнение алло-ТГСК при ММ в ряде случаев приводит к реализации длительного иммунологического контроля над опухолью.

Ключевые слова: множественная миелома, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности, реакция «трансплантат против хозяина»

Для цитирования: Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н., Соловьев М.В., Кузьмина Л.А., Рисинская Н.В., Абрамова Т.В., Гальцева И.В., Савченко В.Г. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 778–784. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фирсова Майя Валерьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. Тел.: +7(495)612-31-92; e-mail: firs-maia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Менделеева Лариса Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, рук. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Соловьев Максим Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Рисинская Наталья Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0003-2957-1619

Абрамова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, врач КЛД лаб. кардиологии. ORCID: 0000-0003-3163-4930

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

✉ **Maiia V. Firsova.** E-mail: firs-maia@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4142-171X

Larisa P. Mendeleeva. ORCID: 0000-0002-4966-8146

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Maksim V. Solovjev. ORCID: 0000-0002-7944-6202

Larisa A. Kuzmina. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Natalia V. Risinskaya. ORCID: 0000-0003-2957-1619

Tatiana V. Abramova. ORCID: 0000-0003-3163-4930

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma

Maiia V. Firsova[✉], Larisa P. Mendeleeva, Elena N. Parovichnikova, Maksim V. Solovev, Larisa A. Kuzmina, Natalia V. Risinskaya, Tatiana V. Abramova, Irina V. Galtseva, Valerii G. Savchenko

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the effectiveness of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from a related HLA-identical donor in patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. From 2013 to 2018, the study included 8 patients (6 men, 2 women) aged from 27 to 55 years (median 39 years) with MM who underwent allo-HSCT from a related HLA-identical donor (7 patients – after auto-HSCT, in 1 case – without previous auto-transplantation). All patients required 2 or more lines of induction therapy, while the achieved antitumor effect was unstable. Before allo-HSCT, complete and very good partial remission was determined in isolated cases, in 4 patients the response was regarded as partial remission, stabilization – in 1 observation, progression – in 1 patient. All patients underwent reduced intensity conditioning (fludarabine 30 mg/m² × 6 days + busulfan 4 mg/kg × 2 days). Immunosuppressive therapy included the administration of antithymocyte globulin and post-transplant cyclophosphamide.

Results. Severe acute GVHD (grade 3–4) was observed in 3 (37.5%) cases, which resulted in death in 1 case. A stable antitumor response was achieved in 5 (62.5%) patients, complete remission lasts for 29–86 months after allo-HSCT. Specific therapy for these patients is not carried out. The 7-year progression-free survival rate was 75%, the 7-year overall survival rate was 84%, with a median follow-up of 65 months. The transplant-related mortality was 12.5%.

Conclusion. Allo-HSCT is considered as an alternative method of therapy for young patients with aggressive MM. Allo-HSCT in MM in some cases leads to long-term immunological control of the tumor.

Keywords: multiple myeloma, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, autologous hematopoietic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning, graft versus host disease

For citation: Firsova MV, Mendeleeva LP, Parovichnikova EN, Solovev MV, Kuzmina LA, Risinskaya NV, Abramova TV, Galtseva IV, Savchenko VG. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 778–784. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200929

Введение

Гематология сегодня – активно развивающаяся отрасль медицины; углубленное изучение молекулярно-генетических основ опухоли приводит к синтезу новых лекарственных средств, обладающих биологическим механизмом действия. Применение новейших препаратов для лечения множественной миеломы (ММ) значимо улучшило результаты терапии пациентов [1]. Продолжается поиск новых терапевтических комбинаций, сочетающих препараты с разным механизмом противоопухолевого воздействия. Эффективность лечения ММ таргетными лекарственными средствами в сочетании с минимальными рисками тяжелых токсических осложнений диктует необходимость уточнения роли и места трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в эру новых препаратов. ТГСК включает в себя проведение высокодозной химиотерапии с последующей инфузией заготовленных аутологичных, аллогенных или сингенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Данный метод лечения применяется при ММ более 30 лет. Трансплантация аутологичных ГСК (ауто-ТГСК) и в настоящее время принята в качестве «золотого стандарта» лечения больных ММ в возрасте до 65–70 лет без тяжелой сопутствующей патологии [2].

Вопрос о выполнении трансплантации аллогенных ГСК (алло-ТГСК) при ММ является спорным. Алло-ТГСК сопряжена с высоким риском летальных осложнений, что ограничивает применение этого метода. Несмотря на возможность реализации эффекта «трансплантат против миеломы» отношение к алло-ТГСК при ММ в мире остается настороженным. Исторически предтрансплантационное кондиционирование перед алло-ТГСК при ММ, как и при других онкогематологических заболеваниях, выполнялось как в миелоаблативном режиме, так и в режиме пониженной интенсивности. Использование миелоаблативного режима кондиционирования приводило к значимому увеличению летальности вследствие токсичности терапии [3–5]. Так, по данным исследования С. Crawley и соавт., вероятность 2-летней летальности, связанной с ТГСК, больных ММ составила 37% при применении миелоаблативного режима кондиционирования против 24% при выполнении

режима пониженной интенсивности [6]. В дальнейшем при выборе предтрансплантационного кондиционирования стали избирать немиелоаблативный режим. Показатели летальности, связанной с трансплантацией, снизились до 10–20%, однако применение режима пониженной интенсивности привело к более высокой частоте рецидивов в сравнении с использованием миелоаблативного режима кондиционирования [6, 7].

В нескольких исследованиях сопоставлялись результаты лечения пациентов, которым выполнена однократная или тандемная ауто-ТГСК с таковыми после проведения последовательно ауто- и алло-ТГСК в режиме пониженной интенсивности. Ввиду того, что в каждом исследовании различались схемы индукционной терапии, предтрансплантационного кондиционирования, профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сравнивать их результаты крайне затруднительно [8–12]. Тем не менее при длительном наблюдении в некоторых исследованиях показано преимущество выполнения ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК перед проведением одной или же тандемной ауто-ТГСК [9, 11]. Однако согласно метаанализу всех доступных исследований высокая частота летальности, связанной с лечением, нивелирует преимущества последовательной ауто-алло-ТГСК перед тандемной ауто-ТГСК [13]. Таким образом, четкого единого мнения у медицинского сообщества относительно применения алло-ТГСК при ММ нет – результаты исследований противоречивы и неоднозначны. Кроме того, следует обратить внимание на временные рамки исследований – в большинстве случаев они проводились на когортах пациентов, не получавших современные лекарственные препараты, ежегодно внедряющиеся в рутинную практику. В настоящее время выполнение алло-ТГСК может рассматриваться в качестве альтернативного варианта терапии у строго селективной категории больных – пациентов с агрессивным течением болезни, молодых больных из группы высокого риска.

Цель исследования – проанализировать эффективность алло-ТГСК от родственного идентичного по человеческим лейкоцитарным антигенам (Human Leukocyte Antigens – HLA) донора больным ММ.

Материалы и методы

С 2013 по 2018 г. в исследование включены 8 пациентов (6 мужчин, 2 женщины) в возрасте от 27 до 55 лет (медиана 39 лет) с ММ, которым выполнена алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group – IMWG 2014) [14]. Оценка противоопухолевого ответа проводилась согласно критериям IMWG 2016 г. [15]. Всем больным потребовалось проведение 2 и более линий индукционной терапии. После 1-й линии терапии (бортезомибсодержащие курсы, медиана числа курсов – 5) частичная ремиссия (ЧР) достигнута у 4 больных, у остальных пациентов ответа на лечение нет. После 2-й линии терапии (локальная лучевая терапия на область плазмцитомы и леналидомидсодержащие курсы, медиана числа курсов – 4) достижение ЧР отмечено еще у 2 больных, прогрессия заболевания зафиксирована у 2 других пациентов. Трем больным потребовалось проведение последующих линий терапии с включением бендамустина, цисплатина, доксорубина, винкристина, ломустина. Необходимо отметить, что достигнутый противоопухолевый эффект был нестойким.

С учетом молодого возраста больных, сохранного соматического статуса, агрессивного течения заболевания в программу лечения 7 больных включены последовательно ауто-алло-ТГСК. Одному пациенту в связи с длительной терапией леналидомидом (15 мес) и, как следствие, большой вероятностью неудачи сбора аутологичных гемопоэтических клеток крови алло-ТГСК выполнена без предшествующей ауто-ТГСК. Пяти больным мобилизация выполнена по схеме циклофосфамид 4 г/м² + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) 5 мкг/кг в сутки, 1 пациенту доза циклофосфамида увеличена до 6 г/м², в другом наблюдении сбор ГСК крови (ГСКК) осуществлен после курса ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) с последующим введением Г-КСФ. Перед ауто-ТГСК у 1 больного определена очень хорошая ЧР (ОХЧР), в 3 случаях – ЧР, у 2 пациентов отмечалась стабилизация, в 1 наблюдении – прогрессия заболевания. Ауто-ТГСК всем больным выполнена после предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом в дозе 200 мг/м². На **рис. 1** представлены категории противоопухолевого ответа до и после этапов высокодозного

лечения. Как видно из **рис. 1**, после ауто-ТГСК противоопухолевый ответ сохранялся недостаточным, полная ремиссия (ПР) и ОХЧР констатированы в единичных наблюдениях. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора выполнена через 2–5,5 мес после ауто-ТГСК (медиана – 5 мес). Семи донорам выполнялась эксфузия костного мозга, костномозговая взвесь содержала от 2,2 до 3,3×10⁸ ядросодержащих клеток/кг (медиана 3×10⁸). В одном наблюдении донору 65 лет выполнена мобилизация ГСК по схеме: Г-КСФ + плерикасафор, заготовлено 2,6×10⁶ CD34+ клеток/кг. Предтрансплантационное кондиционирование всем больным проведено в режиме пониженной интенсивности (флударабин 30 мг/м² × 6 сут + бусульфан 4 мг/кг × 2 сут).

Иммуносупрессивная терапия включала введение анти-тимоцитарного глобулина в дозе 10 мг/кг с -4 по -1-й день и посттрансплантационного циклофосфамида в дозе 50 мг/кг в +3 и +4-й дни. Исследование гемопоэтического химеризма после алло-ТГСК проводилось методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (амплификация гипервариабельных участков ДНК, содержащих короткие tandemные повторы) с

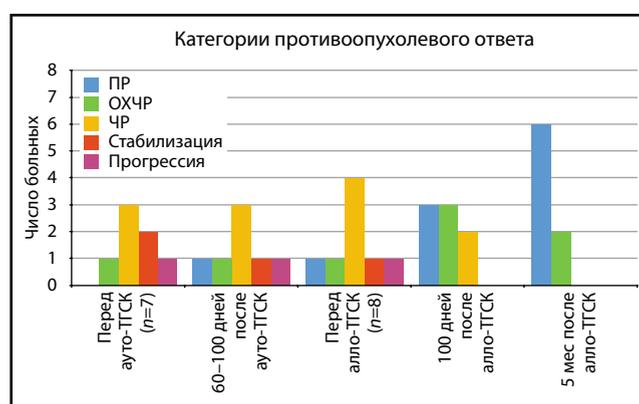


Рис. 1. Эффективность лечения по схеме ауто-алло-ТГСК у больных ММ.

Fig. 1. The effectiveness of treatment according to the scheme of autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (auto-allo-HSCT) in patients with multiple myeloma (MM).

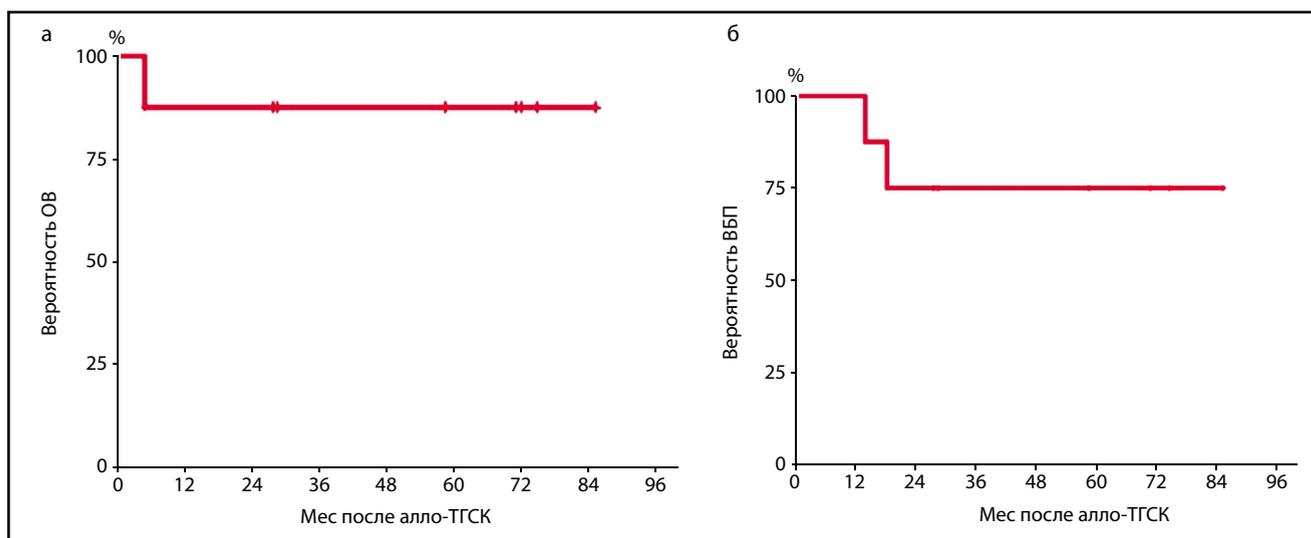


Рис. 2. Вероятность ОБ (а) и ВБП (б) больных ММ после алло-ТГСК.

Fig. 2. Probability of overall survival – OS (a) and progression-free survival – PFS (b) in MM patients after allo-HSCT.

последующим разделением ПЦР-продуктов методом капиллярного электрофореза и оценкой в программе Gene Mapper v.4.0. доли уникальных маркеров донора и реципиента. При количестве клеток донора >99% в пробе костного мозга констатировали полный донорский химеризм, в случае наличия 5–99% клеток донора химеризм определялся как смешанный. При различии по полу донора и реципиента применялся второй метод определения химеризма – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с исследованием ДНК-зонда к центромерным участкам X/Y-хромосом. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли методом 6-цветной проточной цитометрии. МОБ-негативный статус устанавливали при обнаружении менее 20 клональных плазматических клеток среди 2 млн просчитанных событий.

Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью программы Statistica (версия 10.0). Анализ выживаемости больных выполнен методом Каплана–Мейера, с оценкой достоверности log-rank test. Рассчитаны параметры выживаемости без прогрессии (время от ауто-ТГСК до рецидива/прогрессии или даты смерти/последнего контакта), общей выживаемости – ОВ (время от ауто-ТГСК до даты смерти или даты последнего контакта).

Результаты

Длительность миелотоксического агранулоцитоза составила от 12 до 25 дней (медиана 18,5 дня). Восстановление лейкоцитов периферической крови (более $1 \times 10^9/\text{л}$) отмечено на 17–24-й день после алло-ТГСК (медиана 19 дней), тромбоцитов (более $50 \times 10^9/\text{л}$) – на 13–64-й день (медиана 22 дня).

Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, в 2 случаях – 1 и 2-й степени тяжести, в 3 наблюдениях отмечена тяжелая форма (3–4-й степени). В результате рефрактерного течения тяжелой острой РТПХ 1 больной погиб на сроке +5 мес алло-ТГСК, несмотря на массивную иммуносупрессивную и сопроводительную терапию.

Хроническая форма РТПХ кожи и слизистых оболочек, не требующая системной терапии, констатирована у 4 (50%) пациентов. В **табл. 1** представлены данные о наличии острой и хронической РТПХ у больных ММ – реципиентов костного мозга в зависимости от пола донора и источника трансплантата.

На 30-й день после алло-ТГСК у 7 (87,5%) больных отмечен полный донорский гемопоэтический химеризм. В 1 случае наблюдалась смена смешанного химеризма

Таблица 1. РТПХ после алло-ТГСК в зависимости от пола донора/реципиента и источника трансплантата
Table 1. Graft-versus-host disease after allo-HSCT depending on donor/recipient gender and transplant source

Источник трансплантата	Пол донора/ реципиента	Формы РТПХ				
		острая			хроническая	
		Наличие	Степень тяжести	Вовлеченные органы	Наличие	Вовлеченные органы
КМ	м/м	–	–	–	+	Кожа, слизистые оболочки
КМ	м/ж	+	2-я	Кожа	–	–
КМ	м/м	–	–	–	–	–
ГСКК	м/м	+	4-я, смерть + 5 мес	Кожа, слизистые оболочки, ЖКТ, печень	–	–
КМ	ж/ж	–	–	–	–	–
КМ	ж/м	+	4-я	Кожа	+	Кожа
КМ	ж/м	+	3-я	Кожа, слизистые оболочки, ЖКТ, печень	+	Слизистые оболочки
КМ	ж/м	+	1-я	Кожа	+	Кожа

Примечание. КМ – костный мозг, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 2. Продолжительность противоопухолевого ответа и времени наблюдения за больными ММ после алло-ТГСК

Table 2. Duration of antitumor response and observation time for patients with MM after allo-HSCT

Больные ММ	Статус ММ		Продолжительность противоопухолевого ответа, мес	Время наблюдения после алло-ТГСК, мес	Статус на момент анализа	
	+ 5 мес алло-ТГСК	+ 12 мес алло-ТГСК				
1	ПР	ПР	86	86	Жив	Ремиссия
2	ПР	ПР	75	75	Жив	Ремиссия
3	ПР	ПР	71	71	Жив	Ремиссия
4	ПР	ПР	59	59	Жив	Ремиссия
5	ПР	ПР	29	29	Жив	Ремиссия
6	ПР	Умер	5	5	Умер	Умер
7	ОХЧР	ПР	6	28	Жив	Прогрессия
8	ОХЧР	Прогрессия	12	72	Жив	Прогрессия

(80% донор/20% реципиент) на полный донорский химеризм костного мозга в течение 3 мес без какого-либо дополнительного вмешательства.

На сроке +100 дней ПР достигнута у 3 больных, ОХЧР – у 3 пациентов, в 2 наблюдениях противоопухолевый ответ расценен как ЧР. При контрольном обследовании через 5 мес после алло-ТГСК достижение ПР констатировано уже у 6 больных, ОХЧР – у 2 пациентов (рис. 1). На момент написания этой статьи 7 пациентов живы, 1 больной умер вследствие осложнений острой РТПХ. Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных, ПР у них сохраняется в течение 29–86 мес после алло-ТГСК (табл. 2).

Специфическая терапия этим больным не проводится. Пациенты ведут активный образ жизни, продолжают трудовую деятельность, в настоящее время значимых проявлений РТПХ, осложнений лечения не наблюдается. В 2 наблюдениях иммунная система донора не обеспечила стойкий противоопухолевый контроль.

Итак, по результатам настоящего исследования 7-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) составила 75%, 7-летняя ОВ – 84% при медиане наблюдения 65 мес (рис. 2). Стойкий противоопухолевый ответ достигнут у 5 (62,5%) больных. Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, при этом тяжелая форма острой РТПХ (3–4-й степени) наблюдалась в 3 (37,5%) случаях. Показатель летальности, связанной с алло-ТГСК, составил 12,5%.

Обсуждение

Рабочая группа Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation – EBMT) в 2016 г. опубликовала результаты долгосрочного наблюдения за пациентами с ММ, которым алло-ТГСК выполнялась с 1990 по 2012 г. [16]. За указанный период времени в Европе выполнено 7333 алло-ТГСК больным ММ. Все больные разделены на 3 подгруппы: в 1-й подгруппе пациентам алло-ТГСК реализована в рамках терапии 1-й линии ($n=1924$), во 2-й подгруппе проведена последовательная ауто-алло-ТГСК ($n=2004$), в 3-ю подгруппу включены больные, алло-ТГСК которым выполнена после рецидива/прогрессии заболевания ($n=3405$). Временной интервал данного исследования включал в себя и начало эры новых таргетных препаратов для лечения ММ. С 2004 г. подходы к индукционной терапии изменились с внедрением в практику ингибиторов протеасом и иммуномодуляторов. В связи с этим отдельно анализировались результаты лечения больных, алло-ТГСК которым выполнена до и после 2004 г. Авторы отмечают, что после 2004 г. выполнено 64% всех проанализированных алло-ТГСК, при этом количество трансплантаций ежегодно увеличивалось, достигнув максимума к 2012 г. Прослежена ежегодная тенденция к уменьшению числа алло-ТГСК, выполненных в ранние сроки, и, напротив, к увеличению количества трансплантаций, проведенных в качестве последующих линий терапии. Сравнивая результаты лечения до и после 2004 г., авторы отметили улучшение показателей ОВ. Необходимо подчеркнуть, что при проведении ауто-алло-ТГСК прослежена наиболее высокая вероятность 5-летней ОВ (54% для пациентов, которым данный вид лечения выполнен после 2004 г.).

Отмечено статистически достоверное улучшение показателей ВБП после 2004 г. для 2 подгрупп: последовательная ауто-алло-ТГСК и алло-ТГСК в поздних линиях лечения.

Наиболее низкие цифры летальности, связанной с трансплантацией, отмечены в подгруппе больных, которым

реализована ауто-алло-ТГСК, показатель не отличался в зависимости от времени ее выполнения и составил 19%.

Высокие показатели связанной с трансплантацией летальности в подгруппе больных, которым алло-ТГСК выполнялась в рамках терапии 1-й линии (36%), объяснена авторами использованием миелоаблативного режима предтрансплантационного кондиционирования (70% больных). Тем не менее исследователи подчеркивают, что улучшение сопроводительной терапии приводит к снижению этого показателя даже у категории больных, предтрансплантационное кондиционирование которым проводилось в агрессивных режимах.

Во всех 3 подгруппах больных проводились трансплантации как от родственных, так и от неродственных доноров, наиболее часто донором ГСК избирался НЛА-идентичный сиблинг. В качестве источника трансплантата преимущественно применялись ГСК крови. Только в 1-й подгруппе больных (алло-ТГСК в рамках терапии 1-й линии), трансплантация которым выполнена до 2004 г., отмечено равное соотношение источника трансплантата (костный мозг – 51%, ГСК крови – 49%), во всех остальных подгруппах как до, так и после 2004 г. костный мозг как источник ГСК использовался нечасто – в 5–17% случаев.

В 2019 г. опубликовано одноцентровое исследование из Германии, в котором проведен анализ результатов алло-ТГСК 109 пациентам с ММ в период с 2000 по 2016 г. [17]. Предтрансплантационное кондиционирование проводилось в режиме пониженной интенсивности. В 41% случаев трансплантация проведена от родственного НЛА-идентичного донора, в 43% – от неродственного НЛА-идентичного донора, в 16% наблюдений – от неродственного частично совместимого донора. Для профилактики РТПХ использовался циклоспорин А в комбинации или с алемтузумабом (37%), или микофенолата мофетиллом (50%), или метотрексатом (11%) с применением антицитотоксичной глобулина или без его использования. По данным этого исследования, острая РТПХ констатирована у 50% пациентов, однако у 25% проявления РТПХ минимальны. Тяжелая форма острой РТПХ развилась в 10% случаев. По результатам исследования, проведенного нами, частота развития острой РТПХ несколько выше – 62,5%, при этом РТПХ 3–4-й степени отмечена у 37,5% больных.

Как известно, одним из факторов риска развития РТПХ является применение трансплантата, полученного от донора-женщины для реципиента-мужчины. В нашем исследовании обращено внимание на тот факт, что у всех реципиентов-мужчин, донором для которых являлась женщина, развились как острая, так и хроническая форма РТПХ. При этом острая РТПХ 3–4-й степени тяжести наблюдалась только в случае трансплантации от донора-женщины к реципиенту-мужчине или же при использовании ГСКК в качестве источника трансплантата.

Летальность, связанная с трансплантацией, по результатам немецкого исследования составила 13,4%, что сопоставимо с нашими данными (12,5%) и результатами многочисленных опубликованных работ, в которых данный показатель варьирует от 11 до 16% [18, 19].

В опубликованном консенсусе экспертов клиники Mayo (mSMART, 2018) не рекомендовалось рутинное использование алло-ТГСК в терапии ММ. Эксперты рассматривали алло-ТГСК как возможный вариант лечения для селективной категории больных – пациентов моложе 60 лет из группы высокого риска, больных с ранним рецидивом. Одновременно авторы подчеркивали целесообразность ограничить применение алло-ТГСК рамками клинических исследований [20].

Согласно рекомендациям EBMT (2019 г.), алло-ТГСК при ММ также не является стандартом лечения с уровнем доказательности I. В настоящее время нет доказательной базы, подтверждающей преимущество выполнения данного вида лечения перед другими возможными подходами к терапии. Выполнение алло-ТГСК больным ММ стандартного риска, а также пациентам после ауто-ТГСК с химиочувствительным рецидивом рассматривается в качестве возможной клинической опции с уровнем доказательности II. По мнению некоторых экспертов, что соответствует лишь III уровню доказательности, алло-ТГСК может считаться стандартом лечения больных ММ, относящихся к группе высокого риска [21].

Таким образом, в настоящее время проведение алло-ТГСК при ММ не признано методом лечения, ушедшим в прошлое, но в то же время не является стандартом терапии этого заболевания. Безусловно, требуется проведение хорошо спланированных рандомизированных исследований, которые бы определили роль и место алло-ТГСК в эру новейших препаратов. При принятии решения о проведении больному ММ алло-ТГСК необходимо учитывать рекомендации экспертов, занимающихся данной проблемой. Благодаря эффекту «трансплантат против миеломы» в ряде случаев удается достичь стойкой ремиссии у пациентов с ранее рефрактерным течением заболевания.

Заключение

Суммируя опубликованные результаты и наш собственный опыт алло-ТГСК больным ММ, нами определен

следующий алгоритм принятия решения. Алло-ТГСК рассматривается в качестве возможного и эффективного метода терапии молодых соматически сохранных больных с рефрактерно-рецидивирующим течением ММ. В качестве донора ГСК рекомендуется родственник НЛА-идентичный сиблинг. Предтрансплантационное кондиционирование включает использование режима пониженной интенсивности [22]. Для профилактики РТПХ нами применяется посттрансплантационный циклофосфамид, поскольку отсутствие длительной иммуносупрессивной терапии может способствовать реализации эффекта «трансплантат против миеломы», обеспечивающего иммунологический контроль над опухолью.

Строгая селекция больных, оценка коморбидного статуса, приверженность пациента лечению – факторы, от которых зависит эффективность данного метода терапии, сопряженного с высоким риском тяжелых осложнений. По результатам настоящего исследования проведение алло-ТГСК позволило достичь стойкого противоопухолевого ответа у 5 (62,5%) больных ММ. Острая РТПХ развилась у 5 (62,5%) больных, при этом тяжелая форма острой РТПХ (3–4-й степени) наблюдалась в 3 (37,5%) случаях. Семилетняя ВВП – 75%, 7-летняя ОВ – 84% при медиане наблюдения 65 мес. Летальность, связанная с алло-ТГСК, составила 12,5%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
 Ауто-ТГСК – трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
 ВВП – выживаемость без прогрессии
 Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
 ГСКК – гемопоэтические стволовые клетки крови
 ММ – множественная миелома

ОВ – общая выживаемость
 ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
 ПР – полная ремиссия
 РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ЧР – частичная ремиссия
 НЛА (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8. DOI:10.1038/leu.2013.313
- Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4600
- Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1728-33. DOI:10.1200/JCO.2003.04.033
- Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1312-22. DOI:10.1200/JCO.1995.13.6.1312
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, et al. Allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood*. 1996;88(7):2787-93
- Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*. 2007;109(8):3588-94. DOI:10.1182/blood-2006-07-036848
- Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4521-30. DOI:10.1200/JCO.2010.29.7929
- Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Blood Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(13):1195-203. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70243-1
- Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2011;117(24):6721-7. DOI:10.1182/blood-2011-03-339945
- Moreau P, Garban F, Attal M, et al. IFM Group. Long-term follow-up results of IFM99-03 and IFM99-04 trials comparing nonmyeloablative allotransplantation with autologous transplantation in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3914-5. DOI:10.1182/blood-2008-07-168823
- Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63. DOI:10.1182/blood-2012-11-469452
- Rosiñol L, Pérez-Simón JA, Sureda A, et al. Programa para el Estudio y la Terapéutica de las Hemopatías Malignas y Grupo Español de

- Mieloma (PETHEMA/GEM). A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3591-3. DOI:10.1182/blood-2008-02-141598
13. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):562-7. DOI:10.1038/bmt.2012.173
 14. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):e538-48. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
 15. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):e328-46. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
 16. Sobh M, Michallet M, Gahrton G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. 2016;30(10):2047-54. DOI:10.1038/leu.2016.101
 17. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*. 2019;104(2):370-9. DOI:10.3324/haematol.2018.200881
 18. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1110-20. DOI:10.1056/NEJMoa065464
 19. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*. 2006;107(9):3474-80. DOI:10.1182/blood-2005-09-3869
 20. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(3):353-67. DOI:10.1038/s41409-018-0264-8
 21. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1525-52. DOI:10.1038/s41409-019-0516-2
 22. Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Довыденко М.В. и др. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М., 2020; с. 218-24 [Parovichnikova EN, Vasileva VA, Dovydenko MV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Protocols. Moscow, 2020; p. 218-24 (in Russian)]

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике

В.А. Жеребцова^{✉1}, В.И. Воробьев¹, Э.Г. Гемджян², М.А. Ульянова¹, М.В. Черников³, В.Л. Иванова¹, О.Ю. Виноградова¹, В.В. Птушкин¹

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Комбинация карфилзомиба, леналидомид и дексаметазона (KRd) одобрена для лечения пациентов с рецидивом и рефрактерным течением (РР) множественной миеломы (РММ) на основе результатов исследования ASPIRE.

Цель. Анализ эффективности и безопасности применения схемы KRd в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В проспективный анализ включены пациенты с ММ, получившие не менее одной линии предшествующей терапии. Критериями включения служили: рецидив/прогрессия; рефрактерность; отсутствие очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) и более после 1-й линии терапии. С февраля 2016 г. использовался стандартный режим KRd (ASPIRE), с октября 2019 г. карфилзомиб применяли в дозе 56 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни. Трансплантация аутологичных стволовых кровяных клеток (аутоТСКК), консолидация (KRd) и поддерживающая терапия (Rd) рассматривались как одна линия терапии.

Результаты и обсуждение. Проанализирована терапия 77 больных. Медиана возраста на момент диагноза – 55 (30–72) лет. У 56% (n=43) схема KRd применена во 2-й линии (группа 1), у 44% (n=34) – в 3-й и более (группа 2). У 23/43 пациентов из группы 1 произведена ранняя смена терапии из-за недостаточной эффективности (после 2–4 курсов VCD или PAD). Схема KRd послужила «мостом» к аутоТСКК у 25 (32%) больных (21 из 25 в группе 1). Еще 7 пациентам выполнен сбор аутоТСКК (все из группы 1).

Общий ответ (ОО) достигнут у 80,5%, полный ответ – 33,8%, ОХЧР – 26%. Частота ОО в группе 1 составила 98% против 65,6% в группе 2; 24-месячная общая выживаемость составила 70%, выживаемость без прогрессии – 49,8%. В группе 1 24-месячная общая выживаемость составила 85,6% против 50,0% в группе 2; 24-месячная выживаемость без прогрессии – 67,8% против 25,5% (p=0,01).

Заключение. Наш анализ подтвердил высокую эффективность схемы KRd в терапии РММ в реальной практике. Ранняя коррекция терапии при недостаточной эффективности 1-й линии позволила реализовать стратегию высокодозной консолидации и аутоТСКК у большего числа больных ММ.

Ключевые слова: карфилзомиб, леналидомид, аутологичная трансплантация, реальная клиническая практика, рецидив и рефрактерное течение множественной миеломы

Для цитирования: Жеребцова В.А., Воробьев В.И., Гемджян Э.Г., Ульянова М.А., Черников М.В., Иванова В.Л., Виноградова О.Ю., Птушкин В.В. Карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон в терапии рецидивов и рефрактерного течения множественной миеломы в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 785–792. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200956

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жеребцова Вера Анатольевна** – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел.: +7(910)423-76-55; e-mail: vera_ger@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3052-269X

Воробьев Владимир Иванович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-2692-8961

Гемджян Эдуард Георгиевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8357-977X

Ульянова Маргарита Андреевна – врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток №56 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-4977-1482

Черников Михаил Валерьевич – программист организационно-методического отд. по гематологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-7869-209X

Иванова Валентина Леонидовна – врач-гематолог, зав. Клинико-диагностическим отделением Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-9272-1742

Виноградова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, врач-гематолог, зав. Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-3669-0141

Птушкин Вадим Вадимович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. глав. врача по медицинской части (гематологии) ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9368-6050

✉ **Vera A. Zherebtsova.** E-mail: vera_ger@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3052-269X

Vladimir I. Vorobyev. ORCID: 0000-0002-2692-8961

Eduard G. Gemdzhian. ORCID: 0000-0002-8357-977X

Margarita A. Ulyanova. ORCID: 0000-0003-4977-1482

Mikhail V. Chernikov. ORCID: 0000-0002-7869-209X

Valentina L. Ivanova. ORCID: 0000-0001-9272-1742

Olga Yu. Vinogradova. ORCID: 0000-0002-3669-0141

Vadim V. Ptushkin. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience

Vera A. Zherebtsova^{✉1}, Vladimir I. Vorobyev¹, Eduard G. Gemdzhian², Margarita A. Ulyanova¹, Mikhail V. Chernikov³, Valentina L. Ivanova¹, Olga Yu. Vinogradova¹, Vadim V. Ptushkin¹

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Background. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) have been approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) based on ASPIRE clinical trial.

Aim. Analysis of efficacy and safety of KRd in routine clinical practice.

Materials and methods. The prospective analysis included patients with MM who received at least one line of previous therapy. The inclusion criteria were relapse/progression; refractoriness; lack of very good partial response (VGPR) and more after the first line of therapy. Since February 2016, we used KRd like in ASPIRE trial, since October 2019, carfilzomib has been used at a dose of 56 mg/m² on days 1, 8 and 15. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT), consolidation (KRd) and maintenance therapy (Rd) were regarded as one line of therapy.

Results and discussion. We evaluated 77 patients with median age at the time of diagnosis is 55 (30–72) years. For 56% (n=43) of patients KRd was applied as the second line (group 1), for 44% (n=34) – as the third and more (group 2). In 23/43 patients from group 1, an early change in therapy was made due to insufficient effectiveness (after 2–4 courses of VCD or PAD). KRd served as a "bridge" to autoHSCT in 25 (32%) patients (21 of 25 in group 1). Another 7 patients underwent collection of autoHSC (all from group 1).

The overall response rate (ORR) was 80.5%, with 33.8% complete response (CR) and 26% VGPR. ORR in group 1 was 98% versus 65.6% in group 2; 24-month overall survival (OS) was 70%, progression free survival (PFS) – 49.8%. In group 1, 24-month OS was 85.6% versus 50.0% in group 2, 24-month PFS was 67.8% versus 25.5% (p=0.01).

Conclusion. Our analysis confirmed the high efficiency of KRd in the treatment of RRMM in real-life practice. Early correction of therapy with insufficient effectiveness of the first line made it possible to implement the strategy of high-dose consolidation and autoHSCT in a larger percentage of patients with MM.

Keywords: carfilzomib, lenalidomide, autologous transplant, real-life experience, relapsed/refractory multiple myeloma

For citation: Zherebtsova VA, Vorobyev VI, Gemdzhian EG, Ulyanova MA, Chernikov MV, Ivanova VL, Vinogradova OYu, Ptushkin VV. Carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 785–792. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200956

Введение

Множественная миелома (ММ) остается одним из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний и составляет 10–15% от всех случаев гематологических опухолей [1]. Эпидемиология ММ в целом по России изучена недостаточно, частота встречаемости в зависимости от региона колеблется от 1,6 до 2,2 на 100 тыс. населения [2, 3]. По данным Московского регистра заболеваний системы крови, заболеваемость ММ за 2018 г. составила 3,5 случая на 100 тыс. населения, при этом смертность – 2,2 на 100 тыс. населения в год [4].

За последние два десятилетия терапия ММ претерпела кардинальные изменения. В широкую клиническую практику вошли препараты, позволившие существенно повысить основной показатель эффективности лечения любого онкологического заболевания – общую выживаемость (ОВ). В первую очередь речь идет о трех классах препаратов: ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы и терапевтические моноклональные антитела [5–8]. Несмотря на это, высокодозная терапия мелфаланом с выполнением трансплантации аутологичных стволовых клеточных клеток (аутоТСКК) остается необходимой частью терапии молодых пациентов ММ, позволяя улучшить ответ на терапию [9–11]. Чем глубже ответ, достигнутый на этапе индукции, тем выше эффективность лечения. Стандартная индукционная терапия (VCD, PAD) в 40–50% случаев не позволяет добиться достаточно глубокого ответа (очень хороший частичный ответ – ОХЧО – и глубже), что может приводить к отказу от интенсивной терапии и аутоТСКК. Для реализации стратегии высокодозной химиотерапии с поддержкой аутоТСКК возможна ранняя (после 2–4 курсов индукции) смена линии терапии с использованием комбинации ингибитора протеасом II поколения карфилзомиба и иммуномодулятора леналидомида (схема KRd).

Не менее важна оптимально подобранная терапия при развитии первого рецидива ММ [12–14]. По сравнению с последующими рецидивами заболевание при первом рецидиве более чувствительно к лечению в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих лекарственную устойчивость [15]. Обнаружено, что общая частота ответов и продолжительность ответа постепенно снижаются с каждым последующим рецидивом [15, 16]. Таким образом, часть пациентов не доживают до 3-й и последующих линий терапии ММ, что подтверждает принципиальную важность раннего использования эффективных методов лечения для достижения глубоких и длительных ответов.

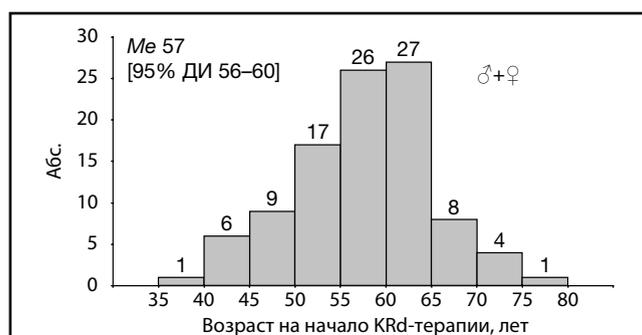
Высокая эффективность схемы KRd у пациентов с рецидивом ММ (после 1–3-й линий терапии) продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы ASPIRE. Так, частота общих ответов (ОО) при применении схемы KRd в сравнении с программой Rd составила 87,1% против 66,7%, медиана (Me) выживаемости без прогрессии (ВБП) 26,3 мес против 17,6 мес, Me ОВ 48,3 мес против 40,4 мес соответственно [17, 18].

В России карфилзомиб зарегистрирован в 2016 г. Показанием к применению препарата является рецидив или рефрактерное течение ММ.

Цель исследования – анализ эффективности и безопасности применения схемы KRd на разных этапах терапии ММ в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2020 г. в условиях ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» терапия по программе KRd начата 77 пациентам, соотношение женщин к мужчинам составило 43 к 57% (33 к 44). Me возраста на момент установления диагноза – 57 лет (35–75), старше 65 лет – 17% больных (рис. 1).



Примечание. Ме возраста (95% ДИ) в целом – 57 лет (95% ДИ 56–60), диапазон – 35–75 лет. У мужчин максимум (1/3 пациентов) приходится на интервал 60–65 лет, у женщин – 55–60 лет.

Рис. 1. Распределение возраста пациентов на начало KRd-терапии (n = 77), %.

Fig. 1. Distribution of patients' age at the beginning of KRd therapy (n = 77), %.

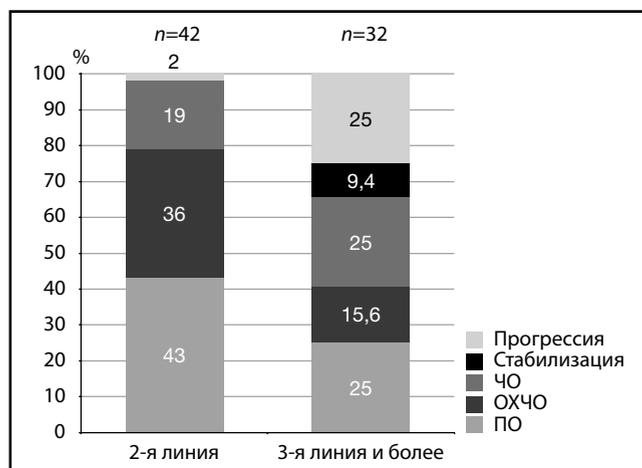


Рис. 2. Максимальный противоопухолевый ответ на линии терапии KRd в 2 группах.

Fig. 2. Maximum antitumor response to the KRd therapy lines in 2 groups.

В 17% случаев установлена I стадия заболевания, II – 56%, III – 27% [по системе стадирования ISS (International Staging System)]. Распределение больных по иммунологическому варианту ММ: иммуноглобулин (Ig)G – 73%, IgA – 9%, IgD – 1%, ММ Бенс-Джонса – 17%.

Показаниями для применения схемы KRd послужили:

- 1) рецидив/прогрессия ММ;
- 2) рефрактерность;
- 3) отсутствие как минимум ОХЧО после 1-й линии терапии.

Исходно для лечения использован стандартный режим KRd: карфилзомиб 27(20) мг/м² в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни, леналидомид 25 мг/сут 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 22-й дни. Длительность цикла – 28 дней. С октября 2019 г. карфилзомиб вводили в дозе 56 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни каждого цикла. Дозу леналидомид корректировали согласно инструкции в зависимости от клиренса креатинина. АутоТСКК, консолидация по программе KRd и поддерживающая терапия по схеме Rd являлись одной линией терапии.

Все больные, включенные в исследование, ранее получали как минимум 1 линию терапии. Бортезомибсодер-

жащие схемы применены у 100% больных, программы с включением леналидомид – в 35% случаев. Характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

Всем пациентам проводили профилактику инфекционных осложнений ко-тримоксазолом и ацикловиром. После развития летального исхода, связанного с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА), всем пациентам помимо антиагрегантной терапии назначали антикоагулянтную.

Первичным критерием эффективности выбрана ОВ. Вторичными критериями эффективности служили ВБП (время измерения от 1-го дня терапии по программе KRd до прогрессирования ММ или смерти от любой причины), частота полного ответа (ПО), ОХЧО, ЧО в соответствии с критериями IMWG 2006 г. [19]. Токсичность оценивалась по шкале СТСАЕ, версия 4.03 [20].

Статистический анализ включал анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера (с использованием логрангового критерия) и многофакторный регрессионный анализ по модели пропорциональных рисков Кокса. Для расчетов использовались статистические пакеты Stata 13 и StatXact 11. Статус всех больных проверен на дату выполнения статистического анализа.

Результаты

Терапия по программе KRd использована у 77 пациентов с ММ. В зависимости от сроков применения схемы KRd сформированы 2 группы больных. В 1-ю группу включены 43 пациента, у которых программу KRd использовали во 2-й линии терапии, во 2-ю группу включены 34 пациента, получивших терапию по схеме KRd в 3-й и более поздней линии. Подробная характеристика групп пациентов представлена в **табл. 2**.

Соотношение мужчин и женщин в обеих группах идентичное, Ме возраста на момент установления диагноза 56 и 52 года соответственно. Все пациенты, входившие как в 1-ю, так и во 2-ю группы в качестве 1-й линии терапии получили лечение с применением бортезомибсодержащих схем, таких как VCD, PAD, VMP, VD. АутоТСКК в 1-й группе до применения программы KRd выполнена 4 (9%) пациентам, во 2-й группе – у 1/3 больных (n=11, 32%); 79% лиц во 2-й группе до назначения KRd на том или ином этапе получили терапию с использованием леналидомидсодержащих схем. Ме наблюдения составила 15 мес.

Оценку максимальной эффективности противомыеломной терапии проводили в отношении линии в целом, включая этап индукции (KRd), высокодозную химиотерапию с аутоТСКК, консолидацию (KRd) и поддерживающую терапию по схеме Rd/R. Противоопухолевый ответ определен раздельно в 2 группах больных. Оценка ответа не проведена в 3 случаях по причине ранней (менее 2 мес) летальности больных. Максимальный противоопухолевый ответ представлен на **рис. 2**.

Частота ОО (≥ частичный ответ и более – ЧО) при применении KRd во 2-й линии составила 98%, при этом ПО зафиксирован в 43% случаев. В одном случае, несмотря на начатую терапию по схеме KRd, наблюдалась прогрессия ММ. В то же время во 2-й группе зафиксирована высокая частота прогрессии заболевания на терапии с применением карфилзомиба (25%), частота ОО составила 65,6%.

Необходимо отметить, что в 1-й группе больных у 23 из 43 пациентов проведена ранняя смена линии терапии на программу KRd – через 1–4 мес (Ме 3 мес) от начала индукционной терапии. В остальных 20 случаях терапия по схеме KRd назначена на более поздних этапах, через 6–58 мес (Ме 15 мес). Ключевой причиной раннего перехода

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель	Всего (n=77)
Пол, n (%)	
Мужчины	44 (57)
Женщины	33 (43)
Возраст на момент установления диагноза, лет, Me (разброс)	55 (30–72)
Тип ММ, n (%):	
IgA	13 (17)
IgD	1 (1)
IgG	56 (73)
BJ	7 (9)
Стадия ISS, n (%):	
I	13 (17)
II	43 (56)
III	21 (27)
Возраст на момент начала терапии KRd, лет, Me (разброс)	57 (35–75)
Время от даты установления диагноза до начала терапии KRd, мес, Me (разброс)	14 (1–200)
Предшествующая терапия, n (%):	
Бортезомиб	77 (100)
Леналидомид	27 (35)
Мелфалан	12 (16)
Талидомид	5 (6)
Даратумумаб/Изагуксимаб	4 (5)
Помалидомид	2 (2,5)
АутоТСКК	15 (19,5)
Причины начала терапии KRd, n (%):	
Прогрессия/рецидив	45 (58)
Недостаточная эффективность/резистентность	30 (39)
Серьезное нежелательное явление	2 (3)

Таблица 2. Характеристики групп пациентов
Table 2. Characteristics of patient groups

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=34)
Мужчины/женщины, n (%)	25 (58)/18 (42)	19 (56)/15 (44)
Возраст установления диагноза, лет, Me (разброс)	56 (40–72)	52 (30–68)
Секреция парапротеина: A/D/G/BJ, n	6/1/34/2	7/–/22/5
Стадия ISS: I/II/III, n	8/24/11	5/19/10
Возраст начала терапии KRd, лет, Me (разброс)	57 (43–74)	57 (35–72)
Время от даты установления диагноза до начала терапии KRd, мес, Me (разброс)	11 (1–58)	58 (2–200)
Предшествующая терапия, n (%):		
Бортезомиб + схемы	43 (100)	34 (100)
Леналидомид + схемы	–	27 (79)
Мелфалан + схемы	1 (2)	11 (32)
Талидомид + схемы	–	5 (15)
Даратумумаб/изагуксимаб	–	4 (12)
Помалидомид	–	2 (6)
АутоТСКК	4 (9)	11 (32)
Причины начала терапии, n (%)		
Прогрессия/рецидив	18 (42)	27 (79,4)
Недостаточная эффективность/ резистентность	23 (53,5)	7 (20,6)
Серьезное нежелательное явление	2 (4,5)	–

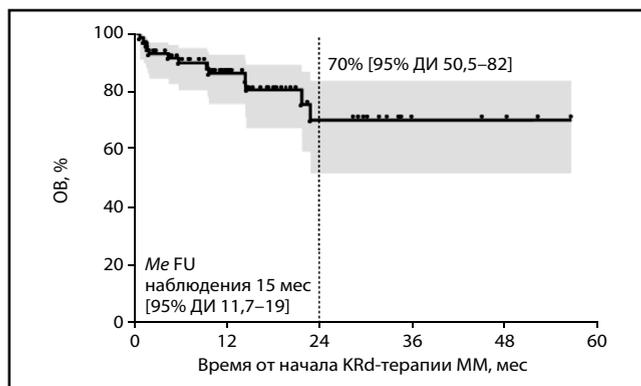


Рис. 3. ОВ у больных с ММ на KRd-терапии.
Fig. 3. Overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM) on KRd therapy.

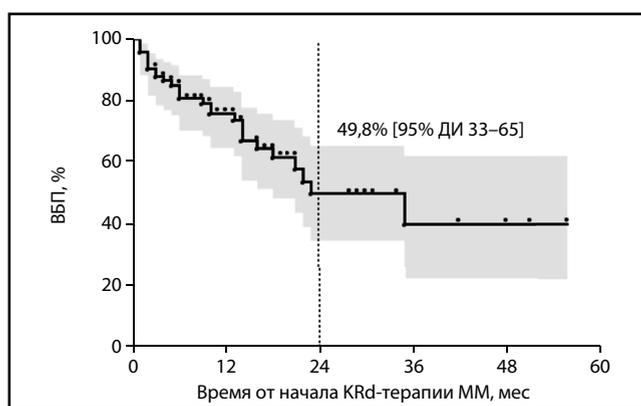


Рис. 4. ВБП больных ММ (n = 77) на KRd-терапии.
Fig. 4. Progression-free survival (PFS) in patients with MM (n = 77) on KRd therapy.

на 2-ю линию послужила недостаточная эффективность индукционного лечения. Принимая во внимание, что все пациенты в данной подгруппе (n=23) являлись кандидатами для высокодозной химиотерапии с последующей аутоТСКК, под неэффективностью терапии понимали не только стабилизацию заболевания или минимальный ответ, но и ЧО. Из 23 больных к моменту перехода на 2-ю линию ЧО констатирован в 7 (30%) случаях, стабилизация ММ зарегистрирована в 14 (61%) случаях, у 2 (9%) пациентов имела место прогрессия заболевания после 1-й линии терапии с применением бортезомибосодержащих схем.

Благодаря эффективности программы KRd стратегия высокодозной химиотерапии с аутоТСКК реализована у 25 (32%) больных, в большинстве случаев (21 из 25) в рамках 2-й линии терапии. Еще у 7 пациентов выполнен сбор аутоТСКК, и в ближайшее время планируется выполнение аутоТСКК, все эти пациенты также из группы KRd во 2-й линии. С учетом данных пациентов выполняемость аутоТСКК после применения программы KRd среди всех больных составил 41,5%. При оценке общей группы больных (n=77) к моменту проведения анализа аутоТСКК выполнена в 15 случаях до KRd и в 25 случаях после KRd, в сумме у 40 (52%) больных.

Оценка ОВ и ВБП проведена как в общей группе больных, так и отдельно в 2 группах пациентов, включенных в анализ. При Me наблюдения 15 мес [95% доверительный интервал – ДИ 11,7–19] 24-месячная ОВ для всей группы пациентов составила 70% [95% ДИ 50,5–82], ВБП – 49,8% [95% ДИ 33–65] (рис. 3, 4).

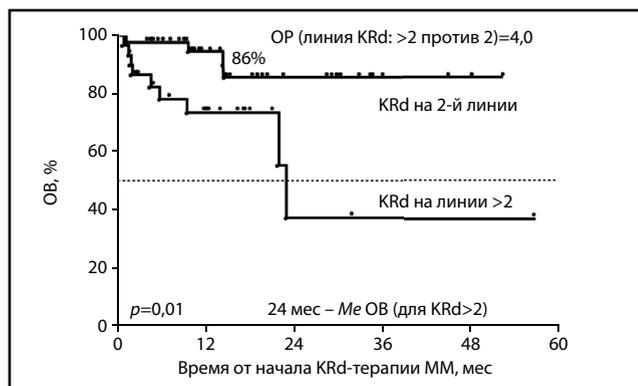


Рис. 5. ОВ у больных с ММ в зависимости от линии KRd-терапии.
Fig. 5. OS in patients with MM depending on the KRd therapy line.

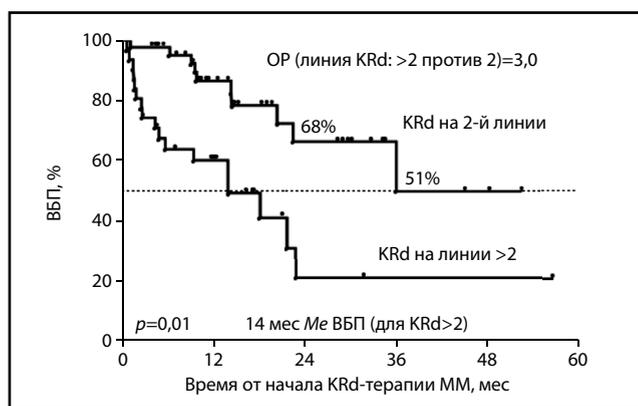


Рис. 6. ВБП ММ в зависимости от линии KRd-терапии.
Fig. 6. PFS in patients with MM depending on the KRd therapy line.

За период наблюдения летальность составила 19,5% (n=15). В большинстве случаев (10 из 15) причиной смерти послужила прогрессия ММ. Два пациента скончались из-за инфекционных осложнений (пневмония), 1 погиб от массивной ГЭЛА, в 2 случаях причина смерти неизвестна.

Поскольку принципиальную роль в эффективности лечения ММ играет терапия 1 рецидива заболевания, мы провели оценку ОВ и ВБП в 2 группах больных в зависимости от сроков применения схемы KRd. В 1-й группе (1-я линия предшествующей терапии, n=43) 24-месячная ОВ составила 85,6% [95% ДИ 64,9–94,6], а во 2-й (2-я линия предшествующей терапии и более, n=34) – 50,0% [95% ДИ 25,1–77,7]. Различия в количестве линий предшествующей терапии (1 против 2 и более) ассоциированы с увеличением рисков неблагоприятного события в 2 раза: отношение рисков (ОР) 2,0 [95% ДИ 1,0–8,1]; p=0,01 (рис. 5).

Ме ВБП в 1-й группе не достигнута, а во 2-й составила 14 мес, 2-летняя ВБП – 67,8% [95% ДИ 43,6–83,4] и 25,5% [95% ДИ 7,6–48,4] соответственно, ОР 3,0 [95% ДИ 1,3–8,9], p=0,01 (рис. 6).

Исследование зависимости ВБП от длительности предшествующей схеме KRd терапии показало, что при сравнительно малых сроках (не более 10 мес) значение ВБП лучше, чем при больших (более 10 мес); рис. 7: 24-месячная ВБП составила 75 и 52% соответственно.

Для определения неблагоприятных факторов риска событий ОВ и ВБП проанализированы потенциально зна-

чимые признаки в однофакторном анализе. Далее выполнен многофакторный анализ (табл. 3). Временной интервал от установления диагноза до начала KRd-терапии (с выявленной точкой отсечения в 10 мес) продемонстрировал значимость в однофакторном анализе, но потерял свою значимость в результате многофакторного анализа, поскольку прямо коррелировал с количеством предшествующих схеме KRd линий терапии.

Переносимость терапии по программе KRd представлена в табл. 4. Оценка нежелательных явлений проведена у 50 больных. В 19/50 случаях на одном из этапов лечения состояние пациентов осложнилось развитием пневмонии. Предъявляя жалобы на одышку 30% больных. В 16% случаев регистрировали артериальную гипертензию. Необходимо отметить, что в ходе лечения наблюдалась гематологическая токсичность. При том, что из анализа гематологической токсичности мы исключили период проведения высокодозной химиотерапии с аутоТСКК, тромбоцитопения 3-й степени и более зафиксирована в 14% случаев, нейтропения 3–4-й степени – в 24%.

Обсуждение

К настоящему времени проведен ряд крупных исследований, оценивающих эффективность карфилзомиба как при рецидиве или резистентном течении ММ, так и при впервые диагностированном заболевании. Так, в открытом исследовании III фазы ASPIRE проведено сравнение результатов терапии KRd и Rd у пациентов с ММ после 1–3 линий лечения с отсутствием рефрактерности к бортезомибу и леналидомиду. В группе KRd ОО (\geq ЧО – частичный ответ и более) зарегистрирован в 87,1% случаев против 66,7% случаев в группе Rd. Me OB различались на 7,9 мес (48,3 и 40,4 мес соответственно). Примечательно, что особое преимущество в OB (11,4 мес) наблюдалось в группе больных, которые получили 1-ю линию предшествующей терапии (47,3 мес против 35,9 мес) [21]. Эти данные демонстрируют целесообразность раннего использования карфилзомиба в качестве эффективной терапии при первом рецидиве ММ.

В исследовании III фазы ENDEAVOR схема KD (доза карфилзомиба составила 56 мг/м² в 1, 2, 8, 9, 15 и 16-й дни) продемонстрировала преимущество перед схемой VD в терапии рецидивов ММ у пациентов с отсутствием резистентности к бортезомибу на более ранних этапах терапии [22].

Дальнейшим естественным шагом явились попытки оценки эффективности карфилзомиба в 1-й линии терапии ММ. Многочисленные исследования II фазы свидетельствовали о более высокой эффективности схем индукционной терапии, включающих карфилзомиб в сравнении с альтернативными режимами, в том числе с бортезомибом, и служащих историческим контролем [23, 24]. Но результаты контролируемых клинических исследований III фазы по определению эффективности карфилзомиба в 1-й линии лечения изменили данное представление.

В исследовании III фазы CLARION включены пациенты с впервые диагностированной ММ, не являющиеся кандидатами для аутоТСКК. Проведено сравнение эффективности комбинации карфилзомиба, мелфалана, преднизолона (КМР) с программой VMP (бортезомиб, мелфалан, преднизолон). Существенных различий не получено как в отношении частоты и глубины ответов, так и в отношении ВБП (22,3 мес против 22,1 мес), ОБ. Значимым преимуществом программы КМР стала низкая частота периферической полинейропатии: 2,5% против 35,1% в группе VMP [25].

Отсутствие преимуществ в выживаемости первичных пациентов с ММ не кандидатов для аутоТСКК продемон-

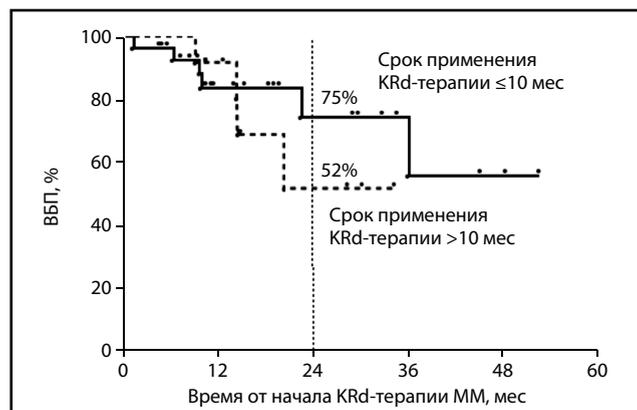


Рис. 7. ВБП ММ при KRd-терапии (на 2-й линии) в зависимости от срока от даты установки диагноза до начала применения KRd-терапии.

Fig. 7. PFS in patients with MM in KRd therapy (on the 2nd line), depending on the period from the date of diagnosis to the start of KRd therapy.

стрировано при сравнении схем бортезомиба, леналидомида и дексаметазона (VRd) и KRd в исследовании III фазы ENDURANCE. Me ВБП составила 34,6 мес в группе KRd, 34,4 мес в группе VRd, Me OB не достигнута в обеих группах. При одинаковой эффективности токсичность в группе KRd по ряду критериев была выше, что делает предпочтительней схему VRd в 1-й линии терапии ММ [26].

Таким образом, сегодня мы понимаем, что карфилзомиб позволяет в ряде случаев преодолеть резистентность к бортезомибу, но не является более эффективным лекарством в индукционной терапии.

Важным исследованием роли высокодозной консолидации мелфаланом с поддержкой аутоТСКК явилось исследование III фазы FORTE, включившее молодых первичных больных ММ. Сравнили 3 варианта терапии:

- 4 курса КСd (карфилзомиб, циклофосфан, дексаметазон) + аутоТСКК + 4 курса консолидации по схеме КСd.
- 4 курса KRd + аутоТСКК + 4 курса консолидации KRd.
- 12 циклов KRd.

При оценке ответа после аутоТСКК в группах А и В и 8 циклов KRd в группе С частота ОХЧО составила 66, 81 и 85% соответственно, что подтвердило большую эффективность леналидомидсодержащей комбинации. Вторым важным выводом стала необходимость проведения высокодозной консолидации и аутоТСКК: частота сохранения ПО с отсутствием минимальной остаточной болезни через 1 год наблюдения была существенно выше в группе KRd + аутоТСКК [27].

Опыт применения программы KRd в условиях рутинной клинической практики ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» демонстрирует эффективность данной схемы на разных этапах лечения ММ. Наилучшие результаты, как и ожидалось, получены при использовании KRd во 2-й линии терапии. Частота ОО при применении KRd во 2-й линии составила 98%, при этом ПО зафиксирован в 43% случаев. При назначении KRd в 3-й и последующих линиях терапии частота ОО снижается до 65,6% вместе со снижением показателей ВБП и ОБ.

В нашей работе мы провели коррекцию схемы применения карфилзомиба с 6 введений по 27 мг/м² на 3 введения по 56 мг/м². Это позволило уменьшить частоту визитов пациентов в клинику при сохранении той же частоты ответов. Отмечено, что при смене режима введения карфилзомиба

Таблица 3. Факторы риска неблагоприятных событий ОВ и ВБП при KRd-терапии (результаты многофакторного анализа)**Table 3. Risk factors for adverse events of OS and PFS in KRd therapy (results of multivariate analysis)**

Фактор	ОР [95% ДИ] для ОВ	ОР [95% ДИ] для ВБП
Количество линий терапии до KRd-терапии: 1 или более 1	2,0 [1,0–8,1]	3,0 [1,3–8,9]
Ответ на терапию: ПО или ОХЧО+ЧО	1,4 [0,9–6,9]	2,0 [1,1–7,5]
Возраст установки диагноза (ОР соответствует каждому добавляющемуся году начиная с 65 лет)	1,1 [0,9–1,6]	1,1 [1,1–1,7]
Стадия (по ISS: I+II или III)	1,9 [0,8–6,1]	1,5 [0,8–3,5]

Примечание. Все факторы статистически значимы ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Нежелательные явления терапии KRd**Table 4. Adverse events of KRd therapy**

Нежелательное явление	Частота	%
Пневмония	19	38
Одышка	15	30
Артериальная гипертензия	8	16
Кардиотоксичность (нарушение ритма – 3), синдром слабости синусового узла 1	4	8
ТЭЛА/тромбозы	3	6
Острая почечная недостаточность/прогрессия хронической почечной недостаточности		
Гематологическая токсичность (кроме периода аутоТСКК)	2	4
Тромбоцитопения 3–4-й степени	7	14
Нейтропения 3–4-й степени	12	24

(1 инфузия в неделю вместо сдвоенной) пациенты перестали предъявлять жалобы на одышку и тахикардию.

Мобилизация аутоТСКК в подавляющем большинстве случаев (91%) осуществлялась после 3–4-го цикла KRd. Более 2,0 млн/кг CD34+ клеток заготовлено у 32 из 34 запланированных больных (94%), плериксафор использован в одном случае.

После летального случая, связанного с ТЭЛА, с целью профилактики тромботических осложнений у ряда пациентов из группы высокого риска мы используем комбинацию антикоагулянта и антиагреганта. Новых случаев жизнеугрожающих ТЭЛА, как и геморрагических осложнений 2-й степени и более, нами не зафиксировано.

Длительность терапии карфилзомибом зависела как от токсичности, так и от достижения эрадикации минимальной остаточной болезни (МОБ) при достижении полной иммунохимической ремиссии. Контроль МОБ осуществлялся методом 8-цветной проточной цитометрии с подсчетом не менее 1 млн событий по протоколу EuroFlow [28]. Ме циклов терапии, включающих карфилзомиб, составила 8, тогда как леналидомид – 12. При рецидивирующих инфекционных осложнениях дексаметазон отменялся полностью.

Заключение

Полученные результаты использования комбинации карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона в реальной клинической практике свидетельствуют о важности раннего применения эффективных методов лечения для достижения максимально глубокого ответа. Ранняя смена терапии позволила значительно увеличить частоту ответов и число пациентов с реализованной стратегией высокодозной химиотерапии и аутоТСКК. Вместе с тем схема KRd и сопутствующее лечение претерпели ряд изменений за последние годы: мы изменили схему введения карфилзомиба, внедрили МОБ-ориентированный подход и двойную профилактику тромботических осложнений, стали применять превентивную отмену дексаметазона через 8–12 циклов терапии. Это позволило уменьшить не только число визитов в клинику, но и избежать серьезных осложнений при сохранении эффективности схемы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АутоТСКК – трансплантация аутологичных стволовых клеточных клеток
 ВБП – выживаемость без прогрессии
 ММ – множественная миелома
 МОБ – минимальная остаточная болезнь
 ОВ – общая выживаемость
 ОО – общий ответ
 ОР – отношение рисков
 ОХЧО – очень хороший частичный ответ

ПО – полный ответ
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ЧО – частичный ответ
 Ig – иммуноглобулин
 ISS – International Staging System
 KRd – терапия по схеме карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон
 Me – медиана
 VRd – терапия по схеме бортезомиб, леналидомид и дексаметазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. Moscow: Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2018 (in Russian)].
2. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov Region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
3. Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б., и др. Эпидемиология множественной миеломы в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). *Клиническая онкогематология*. 2019;12(1):86-94 [Skvortsova NV, Pospelova TI, Kovynev IB, et al. Epidemiology of Multiple Myeloma in Novosibirsk (Siberian Federal District). *Clinical Oncohematology*. 2019;12(1):86-94 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-1-86-94
4. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova OYu, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(7):83-92 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000305
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl. 4):iv52-iv61. DOI:10.1093/annonc/mdx096
6. Zou Ya, Lin M, Sheng Zh, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(9):2024-31. DOI:10.3109/10428194.2013.847935
7. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131(3):301-10. DOI:10.1182/blood-2017-07-795047
8. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-28. DOI:10.1056/NEJMoa1714678
9. Sivaraj D, Bacon W, Long GD, et al. High-dose BCNU/Melphalan conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(1):34-8. DOI:10.1038/bmt.2017.208
10. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, et al. Autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agent induction a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):343-50. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.4600
11. Su B, Zhu X, Jiang Y, et al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leuk Lymphoma*. 2018;60. DOI:10.1080/10428194.2018.1543874
12. Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92:578-98. DOI:10.1016/j.mayocp.2017.01.003
13. Harousseau JL, Attal M. How I treat first relapse of myeloma. *Blood*. 2017;130:963-73. DOI:10.1182/blood-2017-03-726703
14. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101:396-406. DOI:10.3324/haematol.2015.129189
15. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:867-74. DOI:10.4065/79.7.867
16. Durie BG, Moreau P, Sonneveld P, et al. Regional differences in the treatment approaches for relapsed multiple myeloma: an IMF study. *J Clin Oncol*. 2012;30:8095. DOI:10.1200/JCO.2012.30.15_SUPPL.8095
17. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, et al. Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2018;36:728-34. DOI:10.1200/JCO.2017.76.5032
18. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New Engl J Med*. 2015;372:142-52. DOI:10.1056/NEJMoa1411321
19. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73. DOI:10.1038/sj.leu.2404284
20. Cancer Therapy Evaluation Program CTEAE, version 4.03. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_30. Accessed: 14.06.2010.
21. Dimopoulos MA, Wang M, Maisnar V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematology Oncology*. 2018;11:49. DOI:10.1186/s13045-018-0583-7
22. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00464-7
23. Jasielc JK, Kubicki T, Raje N, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone plus transplant in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2020;136:2513-23. DOI:10.1182/blood.2020007522
24. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith Kent A, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012;120. DOI:10.1182/blood-2012-04-422683
25. Facon T, Lee JH, Moreau P, et al. Randomized phase 3 study of carfilzomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible, NDMM patients. *Blood*. 2019;133(18):1953-63. DOI:10.1182/blood-2018-09-874396
26. Kumar S, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of ENDURANCE (E1A11) phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol*. 2020;38(18). Abstract LBA3.
27. Gay F, Cerrato C, Petrucci MT, et al. Efficacy of carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma according to risk status: results from the FORTE trial. *J Clin Oncol*. 2019;37. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8002
28. Takamatsu H, Yoroidaka T, Fujisawa M, et al. Comparison of minimal residual disease detection in multiple myeloma by SRL 8-color single-tube and EuroFlow 8-color 2-tube multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol*. 2019;109(4):377-81. DOI:10.1007/s12185-019-02615-z

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Первично-множественная опухоль гемопоэтической ткани: миелоидная саркома в сочетании с лимфомой из клеток мантийной зоны. Клиническое наблюдение

О.А. Гаврилина[✉], В.С. Дубов, В.В. Троицкая, А.М. Ковригина, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, А.Б. Судариков, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Распространенность первично-множественных опухолей в последнее время значимо выросла, но вопрос выбора оптимальной тактики терапии при данной нозологии по-прежнему остается нерешенным. Особый интерес представляет одномоментное, или симультанное, выявление двух новообразований родственного происхождения в одном и том же очаге или очагах поражения. В данной публикации представлен случай одномоментной диагностики миелоидной саркомы и лимфомы из клеток мантийной зоны у больной 65 лет, потребовавший последовательного применения двух различных подходов и схем химиотерапии. Этот пример демонстрирует необходимость внедрения расширенного диагностического подхода с применением гистологических, иммуногистохимических, цитогенетических, молекулярных методов исследования на всех этапах диагностики и лечения, что позволяет своевременно выбрать правильную тактику терапии и достичь полной ремиссии при длительных сроках наблюдения по двум новообразованиям при первично-множественных опухолях.

Ключевые слова: миелоидная саркома, лимфома из клеток мантийной зоны, первично-множественные опухоли, иммуногистохимическое исследование, молекулярное исследование, цитогенетическое исследование

Для цитирования: Гаврилина О.А., Дубов В.С., Троицкая В.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первично-множественная опухоль гемопоэтической ткани: миелоидная саркома в сочетании с лимфомой из клеток мантийной зоны. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 793–799. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200947

CASE REPORT

Multiple primary tumor of hematopoietic tissue: myeloid sarcoma in combination with mantle cell lymphoma. Case report

Olga A. Gavrilina[✉], Vitalii S. Dubov, Vera V. Troitskaya, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Irina V. Galtseva, Andrei B. Sudarikov, Tatiana N. Obukhova, Elena N. Parovichnikova, Valerii G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

The prevalence of multiple primary tumors has significantly increased last time. The question of choosing the optimal tactics of therapy today not fully resolved. Particular interest is the simultaneous detection of two neoplasms of similar origin in one study biopsy material. This publication presents a case of simultaneous diagnosis of myeloid sarcoma and mantle cell lymphoma in a 65-year-old patient, which required use of two different chemotherapy protocols. This example shows the need to use an extended diagnostic approach at all stages of the therapy, which allows choosing right tactics of therapy and achieving complete remission of two neoplasms.

Keywords: myeloid sarcoma, mantle cell lymphoma, primary multiple tumors, immunohistochemistry study, molecular study

For citation: Gavrilina OA, Dubov VS, Troitskaya VV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN, Galtseva IV, Sudarikov AB, Obukhova TN, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Multiple primary tumor of hematopoietic tissue: myeloid sarcoma in combination with mantle cell lymphoma. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 793–799. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200947

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаврилина Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. обсервационным отд-нием, врач-онколог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. Тел.: +7(495)612-45-92; e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9969-8482

Дубов Виталий Сергеевич – врач-ординатор отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе, зав. отд-нием высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

[✉]Olga A. Gavrilina. E-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9969-8482

Vitalii S. Dubov. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Введение

Первично-множественные опухоли (ПМО) впервые описаны Теодором Бильротом в 1889 г. К ПМО относятся такие опухоли, при которых диагностируется по крайней мере 2 несвязанных первичных злокачественных новообразования у одного пациента [1]. Распространенность данной патологии невелика, по данным разных авторов, частота одновременного выявления 2 опухолей колеблется в диапазоне 3–5% [2, 3]. Наличие одновременно 3 опухолей встречается, по данным литературы, в 0,1–0,5% случаев общего числа новообразований [4–6]. Наличие более 4 новообразований является редким казуистическим случаем и встречается не чаще чем в 0,1% случаев [7]. Среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями частота ПМО сопоставима с общей частотой в популяции, несмотря на присущие данной патологии выраженные нарушения иммунного, генетического и эпигенетического статусов, а также нарушения, которые могут возникать как реакция на проводимое цитостатическое лечение [8]. При ПМО поражение может как возникать в различных органах и тканях, так и иметь мультицентрический характер поражения одной анатомической структуры [9]. ПМО по времени выявления могут быть синхронными (диагностируются в период до 6 мес после выявления 1-й опухоли) или метасинхронными (выявление 2-й опухоли спустя 6 мес). В последние годы отмечается увеличение частоты множественных новообразований, что, вероятнее всего, связано с совершенствованием диагностических возможностей.

Наиболее часто в структуре ПМО у пациентов с гематологическими новообразованиями сочетаются рак легких (22,2% случаев), колоректальный рак (20%), рак предстательной железы (17,7%), рак молочной железы (11,1%), рак почки и мочевого пузыря (8,8%). Рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак влагалища, яичек и кожи встречается реже в сочетании с гемобластомами и составляет по 2,2% соответственно. Сочетание двух гемобластозов, одним из которых является неходжкинская лимфома (НХЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), составляет также 2,2% в группе ПМО [8].

Миелоидная саркома – МС (синонимы: хлорома или гранулоцитарная саркома) представляет собой опухоль из ранних предшественников миелоидных клеток – миелобластов, имеющую экстрамедуллярную локализацию. На сегодняшний день принято считать, что данное состояние является тканевым вариантом ОМЛ и тактика терапии пациентов должна быть идентичной той, которую применяют при ОМЛ. Распространенность МС у пациентов при ОМЛ составляет 1–5% [10, 11], а по данным M.D. Anderson Cancer Center – 1,4% [12]. Заболевание может возникать *de novo*, но при этом прогрессируя в короткие сроки в ОМЛ. Также описаны редкие случаи, когда трансформации в ОМЛ не происходило [10].

Ошибочная диагностика различных вариантов НХЛ при МС связана с гистологическим сходством миелобластов и крупных опухолевых лимфоидных клеток при НХЛ [13–15]. По данным К. Yamauchi и соавт., ошибочная диагностика при МС в пользу злокачественной лимфомы достигает в некоторых случаях порядка 47% [16]. Данные литературы указывают, что во избежание ошибок в диагностике МС требуется выполнение расширенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования, включая окраску на миелопероксидазу, лизоцим, CD45, CD43 и CD68 [16–18].

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) – вариант НХЛ, которая занимает 4–9% в их структуре [19]. Пациенты с ЛКМЗ на момент диагностики обычно имеют распространенные стадии заболевания: массивную лимфаденопатию, поражение костного мозга (КМ), часто экстрадольные очаги поражения и выраженную спленомегалию [20–22]. Верификация диагноза осуществляется на основании гистологического и ИГХ-исследования биоптата новообразования, трепанобиоптата КМ. Возможно подтвердить диагноз методом проточной цитометрии пунктата КМ и/или крови при наличии лейкомизации процесса. Типичная морфологическая картина лимфомы характеризуется инфильтрацией из мономорфных лимфоидных клеток небольшого размера, которые при ИГХ-исследовании экспрессируют CD20, CD5, *suclin D1* при отсутствии экспрессии CD10 и Bcl6 на опухолевых клетках [23]. Обнаружение методом FISH (Fluorescence in situ hybridization) транслокации t(11:14)(q13; 32), которая приводит к aberrантной экспрессии циклина D1 – главного патогенетического звена развития заболевания, подтверждает диагноз. Частота выявления данной транслокации методом FISH при ЛКМЗ достигает 99% [24]. Более агрессивное течение ЛКМЗ коррелирует с бластоидным морфологическим вариантом заболевания, высоким индексом пролиферативной активности, выявлением мутации P53 или делеции p16 [25, 26].

Представляем клинический случай успешной диагностики и лечения синхронной ПМО: МС в сочетании с ЛКМЗ с поражением периферических, внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов (ЛУ) и КМ.

Описание случая

Женщина, 65 лет, в мае 2014 г. впервые обнаружила у себя в левой подмышечной области увеличенный, плотный, безболезненный ЛУ. Обследовалась у терапевта по месту жительства – патологии не выявлено, и ей рекомендовано динамическое наблюдение. Спустя 3 мес на повторном приеме у врача-терапевта диагностировали увеличенные в размере паховые ЛУ слева, принято решение о выполнении их биопсии. На основании выполненного гистологического исследования биоптата пахового ЛУ заболевание трактовалось как метастатическое поражение при беспигментной меланоме. Объем поражения по данным компьютерной

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кардиологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, рук. сектора клинических исследований и рекомендаций, рук. отд. высокодозной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

томографии (КТ) и ультразвуковой диагностики включал периферические, внутрибрюшные, внутригрудные ЛУ (самые большие – паховый слева, размером 2,5 см, подмышечные справа – до 2,5 см, слева – до 2,7 см, околоключичные – до 2,2 см, подмышечные – до 2,5 см); печень, селезенка, органы грудной клетки и брюшной полости – без патологии. С декабря 2014 по апрель 2015 г. пациентке по месту жительства проведено 5 курсов химиотерапии стандартными дозами дакарбазина в монорежиме, но отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессивного роста ЛУ всех пораженных групп. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии принято решение о пересмотре данных гистологического исследования биоптата пахового ЛУ. Готовые гистологические препараты биоптата проконсультированы в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии»: выявлены реактивные изменения ЛУ с синусным гистиоцитозом, что могло свидетельствовать в пользу субстрата заболевания гемопозитической природы из антигенпрезентирующих клеток, субстрата меланомы не обнаружено. С целью дообследования в мае 2015 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Примечательно то, что пациентка имела отягощенный онкогематологический семейный анамнез: острый В-лимфобластный лейкоз с комплексными изменениями кариотипа у сына в возрасте 25 лет диагностирован в 2014 г. После 1-го индукционного курса химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у сына уже была достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания, сохранение которой подтверждено на момент обращения матери в центр. При первичном осмотре пациентки выявлены увеличенные поднижнечелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, паховые ЛУ (максимальные размеры – до 4 см в диаметре) мягко-эластической консистенции и не спаивные с окружающими тканями. В гемограмме отмечалась умеренная лейкопения до $2,7 \times 10^9/\text{л}$ за счет снижения гранулоцитов, бластные клетки не обнаруживались, при этом анемии и тромбоцитопении не было (гемоглобин составил 142 г/л, тромбоциты – $196 \times 10^9/\text{л}$).

На КТ органов грудной клетки выявлены множественные яремные и околоключичные ЛУ с обеих сторон размерами до 2,5 см, подмышечные с обеих сторон – до 2,7 см, претрахеоретрокаральные – до 1,2 см. Слева в паравerteбральной клетчатке определялась цепочка узловых образований размерами отдельных из них до 2,5 см.

С диагностической целью проведены биопсия левого подмышечного ЛУ, пункция КМ и трепанобиопсия задней верхней ости подвздошной кости. Гистологическое исследование подмышечного ЛУ выявило субкапсулярные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения, выраженной или расширенной зоной мантии из небольших лимфоидных клеток с инфильтрацией расширенной паракортикальной зоны пластами опухолевых клеток среднего и крупного размера с округло-овальными ядрами бластной морфологии (рис. 1, а). При ИГХ-исследовании клетки опухолевого пролиферата с бластной морфологией экспрессировали CD45, часть из них была позитивна к миелопероксидазе. Фолликулы экспрессировали CD20, CD45; клетки резко расширенной зоны мантии были позитивны к *cyclin D1* (интенсивная ядерная реакция). Среди опухолевого пролиферата присутствовали рассеянные CD3+ Т-клетки (рис. 1, б). Гистологическое и ИГХ-исследования позволили верифицировать композитную опухоль гемопозитической/лимфоидной природы: МС с фокусами раннего поражения при ЛКМЗ с мантийно-клеточным ростом. Выполнено FISH-исследование на гистологическом препарате биоптата

ЛУ с использованием зонда на *cyclin D1* и выявлена транслокация $t(11;14)$; рис. 1, в.

В гемограмме выявлено 11,2% бластных клеток, лимфоциты составили 16,4%. По данным иммунофенотипирования (ИФТ) выявлено 6% бластных клеток с фенотипом миелоидной направленности CD45+, CD34+, CD117+, CD11a+, CD13+, CD33+, CD7+. При молекулярно-генетическом исследовании КМ выявлена В-клеточная клоналность по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулина H (VH-JH-FR1/FR2/FR3); рис. 1, г.

При стандартном цитогенетическом исследовании получен нормальный кариотип (46XX). При исследовании клеток КМ методом FISH транслокация $t(11;14)$ выявлена в 1% ядер, а транслокация $t(8;21)$ и инверсия хромосомы 16 не выявлены.

Таким образом, комплексное обследование пациентки в объеме цитологического, гистологического, ИГХ, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований позволило сформулировать заключительный диагноз синхронной ПМО: МС в сочетании с ЛКМЗ с вовлечением периферических, внутригрудных, внутрибрюшных ЛУ и КМ.

Учитывая наличие субстрата МС с признаками вовлечения КМ как более агрессивного компонента ПМО принято решение о проведении 1-го курса цитостатической терапии по схеме «7+3 с идарубицином». В межкурсовом периоде развился миелотоксический агранулоцитоз (МТА) длительностью 7 сут. МТА осложнился развитием очаговой пневмонии, инфекцией *Herpes labialis*, в связи с чем проводилась противомикробная терапия. В результате проводимой терапии все осложнения купированы. При обследовании после проведенного курса отмечена выраженная положительная динамика в виде достижения костномозговой ремиссии: количество бластов в КМ составило 2,8%, минимальная остаточная болезнь при ИФТ КМ не выявлялась, В-клеточная клоналность в КМ также не выявлялась. По данным КТ отмечено сокращение всех ранее увеличенных групп ЛУ на 50–75%, при этом размеры всех ЛУ составляли менее 1,5 см.

Далее проведен 2-й курс по схеме «7+3 с митоксантроном». Введение цитостатиков осложнилось развитием на 5-е сутки курса кожной токсичности в виде эритемы на коже ладоней, лица, системной гипертермией до 40°C со стабильными показателями гемодинамики, что расценено как токсичность цитарабина (рис. 2). В межкурсовый период развились МТА в течение 20 сут, некротическая энтеропатия смешанной этиологии, двусторонняя пневмония. Проводилась терапия цефоперазоном/сульбактамом, ганцикловиром, последовательная противогрибковая терапия флуконазолом, далее каспифунгином, с положительным эффектом. Восстановление показателей гемограммы (лейкоциты более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$) отмечено на 35-е сутки. При обследовании после курса сохранялась клинико-гематологическая ремиссия, а при гистологическом исследовании в трепанобиоптате КМ выявлены признаки гипоплазии кроветворения.

В связи с гипоплазией КМ, длительно сохраняющейся панцитопенией решено провести следующий курс по схеме «5+5». В ноябре 2015 г. проведен 1-й курс «5+5», после которого повторно развилась кожная токсичность на введение цитарабина (гипертермия и покраснение ладоней), но после курса инфекционных и геморрагических осложнений не было. При обследовании в декабре 2015 г. при КТ и ультразвуковом исследовании определялись признаки прогрессии ПМО в виде появления увеличенных мезенте-

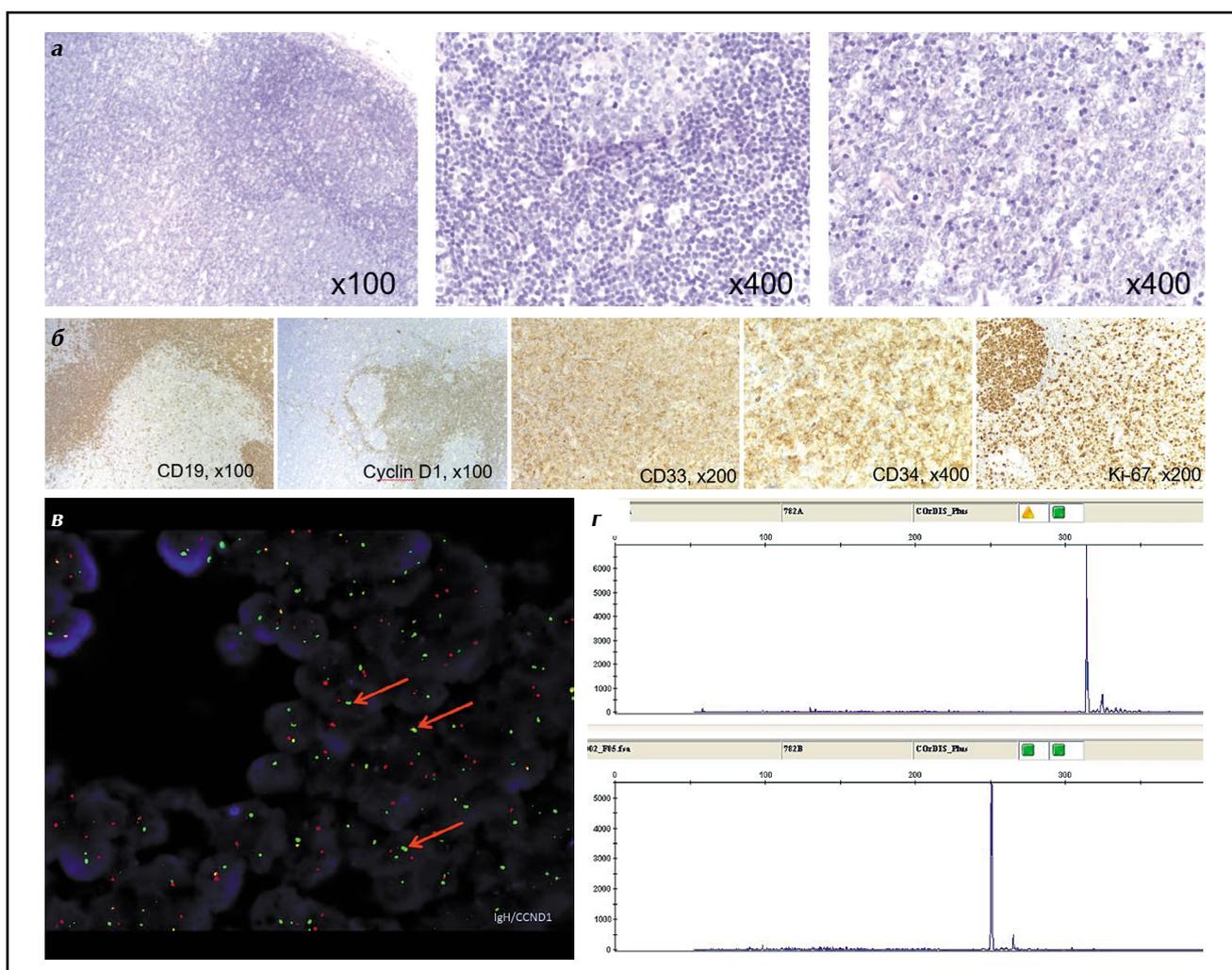


Рис. 1. Гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое и FISH-исследования, которые демонстрируют первично-множественное опухолевое поражение МС и ЛКМЗ: а – гистологическое исследование ЛУ (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$ – 400); б – ИГХ-окраска тканей ЛУ (использование антител к CD33, CD34, CD19, cyclin D1, Ki-67, $\times 100$ – 400); в – анализ клеток КМ с использованием FISH-исследования, ДНК-зонд на IG/CCND1; г – определение В-клеточной клональности по перестройке генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов в биоптате ЛУ и пунктате КМ.

Fig. 1. Histological, immunohistochemistry, molecular-genetic and FISH examination, which demonstrate primary multiple tumor lesions of myeloid sarcoma and mantle cell lymphoma: а – histological examination of the lymph nodes – LN (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ – 400); б – IHC staining of the LN tissues (using antibodies to CD33, CD34, CD19, Cyclin D1, Ki-67, $\times 100$ – 400); в – analysis of bone marrow cells using FISH test, DNA probe for IG/CCND1; г – determination of B-cell clonality by rearrangement of genes of heavy and light chains of immunoglobulins in biopsy specimens of LN and BM punctate.

риальных ЛУ до 1,4 см, надключичного ЛУ слева до 2,7 см, по остальным ЛУ динамики не выявлено.

Выполнена биопсия надключичного ЛУ слева. При гистологическом и ИГХ-исследованиях сохранялась картина МС и ЛКМЗ. Однако в сравнении с предыдущим исследованием преобладал субстрат лимфомы над МС. При FISH-исследовании биоптата надключичного ЛУ в 80% клеток выявлена $t(11;14)$. В миелограмме бластные клетки составили 3,2%, лимфоциты были в пределах нормы. При ИФТ данных о вовлечении КМ при МС и ЛКМЗ не выявлено.

Учитывая преобладание лимфатического компонента в опухоли по данным гистологического и цитогенетического исследований биоптата ЛУ, принято решение о проведении химиотерапии по программе R-ЕРОСН (ритуксимаб,

этопозид, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон), направленной в первую очередь на лечение ЛКМЗ.

С декабря 2015 по март 2016 г. суммарно проведено 4 курса R-ЕРОСН, с удовлетворительной переносимостью, без развития инфекционных осложнений. После 2-го курса при обследовании в миелограмме количество бластов составило 1,2%, данных о наличии субстрата миелоидного заболевания при ИФТ КМ не получено, В-клеточная клональность в КМ также не выявлена. По данным инструментальных методов обследования: ранее увеличенные периферические, внутрибрюшные ЛУ размерами до 1 см, аваскулярные. Таким образом, констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия заболевания.



Рис. 2. Кожная токсичность в виде эритемы и шелушения кожи ладоней после терапии цитарабином.

Fig. 2. Skin toxicity in the form of erythema and peeling skin on the palms after therapy with cytarabine.

Учитывая ПМО лимфоидной и миелоидной направленности, соматический статус пациентки, принято решение о проведении поддерживающей терапии в течение 2 лет по схеме для острых лимфобластных лейкозов (с включением метотрексата, винкристина, дексаметазона, меркаптопурина).

В апреле 2017 г. при обследовании в миелограмме выявлено 10% бластных клеток, при ИФТ в КМ выявлена популяция 9,3% бластов с фенотипом CD45+, CD34+, CD13+, CD33+, CD7+. При этом В-клеточная клональность в КМ не обнаружена, признаков ЛКМЗ при ИФТ и увеличения размеров и количества ЛУ не выявлено. Таким образом, констатирован поздний рецидив острого миелоидного лейкоза без признаков рецидива ЛКМЗ. Длительность ремиссии ПМО составила 15 мес.

При повторном цитологическом исследовании пунктата КМ в апреле 2017 г. отмечалось увеличение бластов до 20%, которые по данным ИФТ имели миелоидную направленность (CD34+, CD7+, CD45+, CD38+, CD33+). С учетом возраста пациентки (старше 60 лет), высокой токсичности интенсивных схем химиотерапии на предыдущих этапах лечения, нарастания бластоза в КМ до 20% начата терапия малыми дозами цитарабина. С апреля по октябрь 2017 г. проводились курсы малыми дозами цитарабина. В результате терапии отмечалась стабилизация заболевания (цитопении не было, в КМ бластоз составлял 3–6%). В октябре 2017 г., спустя 3,5 года после начала инициальной терапии, наступила смерть пациентки в связи с развитием острого коронарного синдрома – инфаркта миокарда. Статус по ПМО на момент развития данного состояния неизвестен.

Обсуждение

Изучая сообщения о синхронном течении МС и лимфопролиферативных заболеваний, нам удалось найти в литературе 3 случая. Одно из наблюдений представлено синхронной диагностикой острого монобластного лейкоза и ЛКМЗ, протекающих с поражением ЛУ и КМ [27]. Пациент

успешно получил 2 индукционных и 1 консолидирующий курс терапии цитарабином, даунорубицином и этопозидом, что привело к достижению полной ремиссии по двум новообразованиям на весь период наблюдения, который составил 8 мес. Дальнейшая судьба пациента неизвестна.

В другой работе описано выявление МС, протекающей с типичной для нее инверсией хромосомы 16, и лимфоцитарной лимфомы/В-клеточного хронического лимфолейкоза в одном ЛУ. У пациента 56 лет за 9 лет до диагностики ПМО подтвержден диагноз лимфоцитарной лимфомы/В-клеточного хронического лимфолейкоза, но не выполнялись расширенное ИГХ с включением миелоидных маркеров и цитогенетическое исследование. И только при подозрении на трансформацию в синдром Рихтера через 9 лет после первично установленного диагноза выполнены исследования, которые подтвердили наличие двух гемобластозов. Сложно в этой ситуации судить, первично ли были обе опухоли или МС возникла позже, что проявилось ростом пораженных ЛУ. Тактика терапии и клиническое течение заболевания в статье не описаны [28].

Другой случай синхронного выявления МС и рецидива лимфомы Ходжкина с вовлечением медиастинальных ЛУ описан в 2013 г., но также представлены лишь особенности диагностики данного заболевания [29]. Таким образом, в трех описанных литературных случаях не сообщается о тактике терапии и продолжительности жизни пациентов после диагностики заболевания. Данные об общей выживаемости пациентов с МС в литературе ограничены. Роль трансплантации КМ в лечении МС также изучена недостаточно. Но в большинстве наблюдений, в которых применялась трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ), показано увеличение общей выживаемости пациентов в сравнении с теми, которым трансплантация не выполнялась [30].

Описанное нами наблюдение подтверждает, что диагностика ПМО (МС в сочетании с ЛКМЗ) оказалась возможной благодаря использованию широкого спектра современных методов: расширенное ИГХ-исследование, FISH-исследование, позволившее выявить специфическую транслокацию t(11:14) в опухолевых клетках ЛУ; определение В-клеточной клональности в биоптате ЛУ и пунктате КМ с помощью молекулярного метода; ИФТ клеток КМ, которое позволило выявить небольшую популяцию опухолевых клеток и во время терапии мониторировать их персистенцию. При этом гетерогенность происхождения двух выявленных новообразований вызывает большие трудности в выборе адекватной тактики терапии, учитывая различные ведущие механизмы развития заболеваний. На сегодняшний день не разработано единого подхода к лечению сочетанных опухолей лимфоидной и миелоидной природы, в том числе комбинации химиотерапевтических препаратов, используемых в лечении одновременно МС и ЛКМЗ. Возможным общим подходом является применение высоких доз цитарабина, но такая схема вызывает высокую токсичность и мало применима у пациентов старше 60 лет. Интенсификация проводимой терапии с последующей алло-ТКМ могла бы быть рассмотрена для достижения долгосрочной стойкой ремиссии, однако это было не выполнимо у описанной нами пациентки ввиду возраста старше 60 лет, накопленной токсичности при выполнении стандартных схем терапии и развития гипоплазии кроветворения после завершения индукционной терапии по схеме «7+3». Учитывая невозможность выполнения алло-ТКМ, решено проводить поддерживающую терапию в связи с высоким риском рецидива. При этом выбор поддерживающей терапии основан на том, что она должна

работать при опухоли как лимфатической, так и миелоидной направленности, в связи с чем выбрана схема для острых лимфобластных лейкозов. С учетом рецидива через 12 мес после достигнутой ремиссии сложно судить о правильности выбора схемы поддерживающей терапии.

Однако, несмотря на рецидив МС с прогрессией в ОМЛ на фоне достигнутой и сохраняющейся ремиссии ЛКМЗ, результаты проводимой последовательной терапии позволили достичь полной ремиссии по обоим заболеваниям на срок 15 мес, а продолжительность жизни составила 3,5 года, что является весьма обнадеживающим результатом даже при изолированной МС. Необходимо также отметить, что смерть пациентки наступила от сердечно-сосудистой патологии в отсутствие достоверной связи с прогрессией основного заболевания.

Заключение

Интерес описанного случая представляет наличие одновременно двух типов злокачественных новообразо-

ваний как в ЛУ, так и в КМ, одним из которых является редкая опухоль – МС. Несмотря на большое количество диагностических ошибок при установлении диагноза МС, идентифицировать ПМО удалось только благодаря комплексному подходу с использованием современных методов диагностики, таких как гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое исследования и ИФТ. Использование протоколов химиотерапии для лечения МС и ОМЛ с дальнейшим переходом на режим терапии, применяемый для лечения лимфопролиферативных заболеваний в нашем центре, позволило достичь полной клинико-гематологической ремиссии ПМО. Учитывая редкость данной патологии, разработка единого протокола лечения крайне затруднительна и описание таких случаев в литературе имеет важное значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Алло-ТКМ – трансплантация аллогенного костного мозга
ИГХ – иммуногистохимический
ИФТ – иммунофенотипирование
КМ – костный мозг
КТ – компьютерная томография
ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны
ЛУ – лимфатический узел

МС – миелоидная саркома
МТА – миелотоксический агранулоцитоз
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ПМО – первично-множественная опухоль
CD – cluster of differentiation
FISH – Fluorescence in situ hybridization

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Billroth T, Reimer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. 1889.
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):302-13. DOI:10.1053/ejso.2001.1112
- Das S. Synchronous and Metachronous Cancers: An Update. *Ann Clin Case Rep.* 2017;1388:33. DOI: 10.1159/000507433
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: an epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(3):302-13. DOI:10.1053/ejso.2001.1112
- Crail HW. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *U S Nav Med Bull.* 1949;49(1):123-8.
- Noh SK, Yoon JY, Ryoo UN, et al. A case report of quadruple cancer in a single patient including the breast, rectum, ovary, and endometrium. *J Gynecol Oncol.* 2008;19(4):265-9. DOI:10.3802/jgo.2008.19.4.265
- Németh Z, Czigner J, Iván L, et al. Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region. *Neoplasma.* 2002;49(6):412-4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584590>. Accessed: 23.06.21
- Sumoza LD, Messinger M, Sumoza P, et al. Concurrent Tumors in Patients with Hematologic Malignancies. *Blood.* 2014;124(21):5997. DOI:10.1182/blood.v124.21.5997.5997
- Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневецкий В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация.* 2015;6:93-102. Режим доступа: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/167/168>. Ссылка активна на 23.06.21 [Stepanova YuA, Kalinin DV, Vishnevsky VA. Multiple Primary Neoplasms (Literature Review). *Medical Visualization.* 2015;6:93-102. Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/167/168>. Accessed: 23.06.21 (in Russian)].
- Breccia M, Alimena G. Isolated myeloid sarcoma without bone marrow involvement. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012;10(1):66-7.
- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood.* 2012;119(1):34-43. DOI:10.1182/blood-2011-04-347872
- Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia.* 2003;17(6):1100-3. DOI:10.1038/sj.leu.2402958
- Chan JK, Lau WH, Saw D. Extradural granulocytic sarcoma of the spine: a unique case of long survival after local therapy. *Am J Hematol.* 1986;22(4):439-41. DOI:10.1002/ajh.2830220415
- Гаврилина О.А., Барях Е.А., Паровичникова Е.Н., и др. Миелоидная саркома тонкой кишки с инверсией 16-й хромосомы: описание 3 клинических случаев. *Терапевтический архив.* 2014;86(7):85-92. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31558>. Ссылка активна на 23.06.21 [Gavrilina OA, Bariakh EA, Parovichnikova EN, et al. Myeloid sarcoma of the small intestine with inversion of the 16th chromosome: description of 3 clinical cases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(7):85-92. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31558>. Accessed: 23.06.21 (in Russian)].
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol.* 1995;13:1800-16. DOI:10.1200/jco.1995.13.7.1800
- Yamauchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer.* 2002;94(6):1739-46. DOI:10.1002/cncr.10399
- Banik S, Grech AB, Eyden BP. Granulocytic sarcoma of the cervix: an immunohistochemical, histochemical, and ultrastructural study. *J Clin Pathol.* 1989;42:483-8. DOI:10.1136/jcp.42.5.483
- Astall E, Yarranton H, Arno J, Marcus R. Granulocytic sarcoma preceding AML M0 and the diagnostic value of CD34. *J Clin Pathol.* 1999;52(9):705-7. DOI:10.1136/jcp.52.9.705
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma classification project. *Blood.* 1997;89(11):3909-18. DOI:10.1182/blood.V89.11.3909

20. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005;131(1):29-38. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x
21. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*. 1998;12(8):1281-7. DOI:10.1038/sj.leu.2401121
22. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-91. DOI:10.1002/cncr.11096
23. Swerdlow SH, E Campo, SA Pileri, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classification of Tumours Online. 2008:439. Available at: https://www.researchgate.net/publication/215837883_WHO_Classification_of_Tumours_of_the_Haematopoietic_and_Lymphoid_Tissues. Accessed: 23.06.21
24. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003;3(2):185-97. DOI:10.1016/s1535-6108(03)00028-x
25. Fernández V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(4):1408-18. DOI:10.1158/0008-5472.can-09-3419
26. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А., и др. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):256-73 [Koroleva DA, Gabeeva NG, Kuzmina LA, et al. Negative impact of the TP53 gene mutations on the efficacy of the therapy of mantle cell lymphoma. interim results of the mcl-2016 protocol. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019;64(3):256-73 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273
27. Pawarode A, Baer MR, Padmanabhan S, et al. Simultaneous presentation of acute monoblastic leukemia and mantle cell lymphoma: case report and review of the literature. *Leuk lymphoma*. 2005;46(12):1813-8. DOI:10.1080/10428190500244258
28. Li S, Mann KP, Holden JT. Composite small lymphocytic lymphoma and extra-medullary myeloid tumor: a potential diagnostic pitfall. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1(1):91-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2480536>. Accessed: 23.06.21
29. Paessler M, Choi J. Relapsed nodular sclerosis Hodgkin lymphoma and therapy-related myeloid sarcoma in a mediastinal mass. *Blood*. 2014;123(9):1291. DOI:10.1182/blood-2013-11-539890
30. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) for Isolated and Leukemic Myeloid Sarcoma (GS): a Survey on Behalf of the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of EBMT. *Blood*. 2010;116(21):4558-8. DOI:10.1182/blood.v116.21.4558.4558

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



Тромбозы у больных с миелопролиферативными новообразованиями. Клиническое наблюдение

А.Л. Меликян✉, И.Н. Суборцева, Е.А. Гилязитдинова, Т.И. Колошейнова, К.С. Шашкина, Е.К. Егорова, А.М. Ковригина, А.Б. Судариков, Л.А. Горгидзе

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Тромботические осложнения – значимые факторы, определяющие прогноз при миелопролиферативных новообразованиях. Маркерами, позволяющими оценить риск развития тромбозов, являются количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, возраст, молекулярный статус, тромбозы в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, наследственная или приобретенная тромбофилия. Патогенез тромбозов у больных с миелопролиферативными новообразованиями сложный и многофакторный. В большинстве случаев этиологический фактор остается неизвестным. В настоящее время терапия антиагрегантами и антикоагулянтами проводится в индивидуальном порядке. Алгоритм первичной и вторичной (после состоявшегося тромбоза) профилактики требует разработки и апробации. Мы представляем клиническое наблюдение – повторные артериальные и венозные тромботические осложнения у больного с первичным миелофиброзом.

Ключевые слова: миелопролиферативное новообразование, тромбозы, первичный миелофиброз

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Гилязитдинова Е.А., Колошейнова Т.И., Шашкина К.С., Егорова Е.К., Ковригина А.М., Судариков А.Б., Горгидзе Л.А. Тромбозы у больных с миелопролиферативными новообразованиями. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 800–804. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200925

CASE REPORT

Thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. Case report

Anait L. Melikyan✉, Irina N. Subortseva, Elena A. Gilyazitdinova, Tamara I. Koloshejnova, Kristina S. Shashkina, Elena K. Egorova, Alla M. Kovrigina, Andrei B. Sudarikov, Lana A. Gorgidze

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Thrombotic complications are the most significant factors determining the prognosis in myeloproliferative neoplasms. Markers for assessing the risk of thrombosis are the number of leukocytes, platelets, hemoglobin level, hematocrit, age, molecular status, history of thrombosis, obesity, arterial hypertension, hyperlipidemia, hereditary or acquired thrombophilia. The pathogenesis of thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms is complex and multifactorial. In most cases, the etiological factor remains unknown. Currently, antiplatelet and anticoagulant therapy is carried out on an individual basis. The algorithm for primary and secondary (after thrombosis) prevention requires development and testing. We present a clinical case of repeated arterial and venous thrombotic complications in a patient with primary myelofibrosis.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, thrombosis, primary myelofibrosis

For citation: Melikyan AL, Subortseva IN, Gilyazitdinova EA, Koloshejnova TI, Shashkina KS, Egorova EK, Kovrigina AM, Sudarikov AB, Gorgidze LA. Thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 800–804. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200925

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Меликян Анаит Левоновна** – д-р мед. наук, зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения, врач-гематолог. Тел.: +7(903)116-98-67; e-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

Суборцева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0001-9045-8653

Гилязитдинова Елена Александровна – врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0002-3883-185X

Колошейнова Тамара Ивановна – канд. мед. наук, зам. зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0003-4580-040X

Шашкина Кристина Сергеевна – врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения. ORCID: 0000-0003-1974-4870

Егорова Елена Константиновна – канд. мед. наук, врач-гематолог научно-клинического отделения стандартизации методов лечения, зав. отд. внутреннего контроля качества. ORCID: 0000-0001-6038-9474

✉ **Anait L. Melikyan.** E-mail: anoblood@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2119-3775

Irina N. Subortseva. ORCID: 0000-0001-9045-8653

Elena A. Gilyazitdinova. ORCID: 0000-0002-3883-185X

Tamara I. Koloshejnova. ORCID: 0000-0003-4580-040X

Kristina S. Shashkina. ORCID: 0000-0003-1974-4870

Elena K. Egorova. ORCID: 0000-0001-6038-9474

Введение

В структуру смертности и инвалидизации при миелопролиферативных новообразованиях (МПН) значительный вклад вносят осложнения [1, 2]. Тромбозы в анамнезе могут быть одним из начальных проявлений заболевания, которые приводят к инициации диагностического поиска и установлению диагноза. Риск тромботических осложнений после установления диагноза сохраняется, несмотря на профилактическую терапию низкими дозами ацетилсалициловой кислоты [3–5].

Метаанализ 29 когортных исследований с включением 13 436 больных с МПН (эссенциальная тромбоцитемия – ЭТ – 49,2%, истинная полицитемия – ИП – 36,4%, первичный миелофиброз – ПМФ – 14,4%) показал, что частота артериальных тромбозов составляет 16,2%, венозных – 6,2%, риск кровотечений – 6,2% [6]. Причиной тромботических осложнений может послужить прогрессирование болезни, при котором наблюдается нарушение числа клеток и изменение их функционального состояния [7–9]. Пусковым механизмом в развитии тромбозов является дисфункция эндотелия в сочетании с тромбофилическими нарушениями, обусловленными системными процессами (атеросклерозом, сахарным диабетом). Важную роль играет наследственная тромбофилия [10].

К развитию кровотечений чаще всего приводит приобретенный синдром Виллебранда [11]. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов снижает риск тромбозов, но в ряде случаев является дополнительным фактором риска кровотечений [1, 12]. В исследовании ECLAP (European Collaboration on low-dose Aspirin in polycythaemia vera) проанализированы данные 518 больных с ИП. Медиана времени наблюдения составила 3,4 года. Частота тромботических осложнений и смерти от тромбозов – 3,2% в группе больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту; 7,9% – в группе плацебо. Статистически достоверной разницы в частоте кровотечений между группами не отмечено. Частота больших тромботических осложнений – 3 на 100 пациенто-лет (параметр пациенто-лет – сумма сроков наблюдения всех пациентов группы, используется в случаях небольшого срока наблюдения). Показано, что назначение ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) больным с ИП позволяет в 4 раза снизить риск тромбозов [13]. Снижение и поддержание гематокрита менее 45% у больных с ИП снижает риск тромбозов в 4 раза [14].

Роль терапии антиагрегантами в качестве первичной профилактики тромбоза при ЭТ низкого риска изучена в исследовании с участием 433 пациентов (271 с мутациями в гене *CALR*, 162 с мутацией *JAK2V617F*), которые получали ацетилсалициловую кислоту или находились только под наблюдением. Циторедуктивная терапия не проводилась. Время наблюдения составило 2215 пациенто-лет, зарегистрировано 25 тромбозов и 17 кровотечений. У пациентов с мутациями в гене *CALR* терапия антиагрегантами не влияла на риск тромботических осложнений, но оказалась связана с более высокой частотой кровотечений (12,9 эпизода против

1,8 эпизода на 1000 пациенто-лет; $p=0,03$). У пациентов с мутацией *JAK2V617F* терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты приводила к снижению частоты венозных тромбозов и не влияла на риск кровотечений. Наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ЭТ с мутацией *JAK2V617F* увеличивало риск тромбозов даже в случае терапии низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (коэффициент равен 9,8; 95% доверительный интервал – ДИ 2,3–42,3; $p=0,02$). У больных с ЭТ с мутациями в гене *CALR* группы низкого риска ацетилсалициловая кислота не снижает риск тромбозов, но может увеличивать риск кровотечений [15].

В клиническом исследовании ECLAP проведена оценка значения гидроксикарбамида в профилактике тромбозов у больных с ИП. В группе больных, которые получали гидроксикарбамид, зарегистрировано 54 случая тромботических осложнений – 7,9%, что составило 3 случая на 100 пациенто-лет, в группе больных, получавших для поддержания гематокрита только кровопускания и никакой циторедуктивной терапии, зарегистрировано 45 случаев тромбозов – 13,2%, что составило 5,76 случая на 100 пациенто-лет. Частота случаев прогрессирования заболевания выше в группе пациентов без циторедуктивной терапии (9,1% против 3,5%) [13].

В случае состоявшегося тромбоза лечение комплексное: устранение факторов риска, циторедуктивная терапия, лечение сопутствующих заболеваний, назначение антиагрегантов, антикоагулянтов [1]. Несмотря на контроль проявлений МПН, регистрируются эпизоды повторных тромботических осложнений. Руксолитиниб показал высокую эффективность в предотвращении тромботических осложнений у больных с ИП. Частота тромбозов ниже в группе руксолитиниба в сравнении с плацебо и наилучшей доступной терапией: 0,9%, 1,8×100 пациенто-лет на момент окончания исследования в сравнении с 5,4%, 8,2×100 пациенто-лет в отдаленном периоде. Частота тромбозов 3–4-й степени составляла 0,7×100 пациенто-лет в группе руксолитиниба и 2,7×100 пациенто-лет в группе больных, получавших терапию плацебо или наилучшую доступную терапию [16].

Метаанализ исследований COMFORT I, COMFORT II и RESPONSE показал, что частота тромбозов значительно ниже среди пациентов, получавших руксолитиниб (отношение рисков – ОР 0,45, 95% ДИ 0,23–0,88). Подгрупповой анализ венозного и артериального тромбоза продемонстрировал схожие ОР, которые не достигли статистической значимости (ОР 0,46, 95% ДИ 0,14–1,48 и ОР 0,42, 95% ДИ 0,18–1,01 соответственно). Руксолитиниб снижает риск артериальных и/или венозных тромбозов у пациентов с ИП или ПМФ. Однако результаты требуют подтверждения в проспективном исследовании [17].

В исследовании GEMFIN (Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas) проанализирован риск повторных тромбозов у 150 больных с ИП и ЭТ, получавших антагонисты витамина К. Частота повторных тромбозов – 4,5 и 12 на 100 пациенто-лет на терапии анта-

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патолого-анатомическим отделением. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Горгидзе Лана Анзоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд-ния реанимации и интенсивной терапии с экспресс-лаб. ORCID: 0000-0001-5235-2356

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Lana A. Gorgidze. ORCID: 0000-0001-5235-2356

гонистами витамина К и после прекращения соответственно ($p < 0,0005$). В многофакторном анализе с проведением коррективки других прогностических факторов лечение антагонистами витамина К связано со снижением риска рецидива тромбоза в 2,8 раза. Частота повторных тромбозов составила 4,7 на 100 пациенто-лет на терапии антагонистами витамина К и 8,9 на 100 пациенто-лет в группе больных, которые не получали антагонисты витамина К. Терапия антагонистами витамина К не увеличивает риск серьезных кровотечений [18].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) эффективны в профилактике и лечении тромботических осложнений. В Рекомендациях Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) представлены данные о 206 больных с МПН с тромботическими осложнениями, 9,2% которых получали НМГ. Длительность назначения составила 6–12 мес. За время наблюдения не зарегистрировано тромбозов [19].

Эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов прямого действия оценена в исследовании, включавшем 71 больного с МПН. Пациенты получали ривароксабан в 26 (37%) случаях, аписабан в 21 (29%) случае, эдоксабан в 14 (20%) случаях и дабигатран в 10 (14%). Показаниями для назначения прямых пероральных антикоагулянтов в 36 наблюдениях послужили тромбозы: в 36 – тромбозы глубоких вен нижних конечностей и в 10 – атипичные (тромбоз вен портальной системы и синусов головного мозга). В остальных случаях антикоагулянты назначены в связи с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Антикоагулянтная терапия в качестве 1-й линии применена в 46 из 71 случаях, прямые пероральные антикоагулянты до установления диагноза МПН получали 15 из 71 пациентов, в 25 наблюдениях из 71 проведена смена терапии. Основными причинами смены антикоагулянтной терапии явились отсутствие возможности контролировать международное нормализованное отношение у 12 пациентов, нежелательные явления у 4 пациентов, трудности с проведением регулярного контрольного осмотра у 9 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 12 мес (8,7–26 мес). За время наблюдения тромботических осложнений не зарегистрировано. Зафиксирован 1 эпизод носового кровотечения, которое не потребовало отмены антикоагулянтной терапии. Полученные данные доказали, что у больных с МПН прямые пероральные антикоагулянты эффективны для профилактики тромбозов, характеризуются хорошей переносимостью и профилем безопасности [20].

Проблема тромбогеморрагических осложнений у больных с МПН актуальная и сложная, поскольку факторы риска неспецифичны, не существует единого алгоритма антикоагулянтной терапии.

Клинический случай

Больной 1962 года рождения, мужчина. В 2012 г. на основании клинического анализа крови (тромбоциты $563 \times 10^9/\text{л}$) и спленомегалии (селезенка 130×50 мм) установлен диагноз МПН, группа низкого риска (прогностический индекс IPSS – International Prognostic Scoring System). Наблюдался нерегулярно, цитостатического лечения не получал.

В мае 2015 г. по поводу дивертикулярной болезни толстой кишки, перфорации дивертикула сигмовидной кишки, перитонита выполнена лапаротомия, сформирована колостома. Следующим этапом лечения планировалась реконструктивная колопластика. В октябре 2015 г. выполнена

субтотальная колэктомия с формированием асцендо-сигмоанастомоза. В клиническом анализе крови определялся тромбоцитоз $700 \times 10^9/\text{л}$. Оперативное лечение осложнилось развитием острой перфоративной язвы приводящей части асцендо-сигмоанастомоза и перитонитом, выполнением релапаротомии, резекции асцендо-сигмоанастомоза, асцендостомии. В раннем послеоперационном периоде развился тромбоз сегментарной ветви селезеночной артерии, инфаркт селезенки с увеличением размеров селезенки до 210×120 мм, болевым синдромом. По жизненным показаниям выполнена спленэктомия. В раннем послеоперационном периоде в общем анализе крови – гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $2762 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $21,8 \times 10^9/\text{л}$; в коагулограмме – активированное частичное тромбопластиновое время: 36 с, протромбин по Квику 81%, фибриноген 4,7 г/л, агрегация тромбоцитов с аденозин-дифосфатом 6%, агрегация тромбоцитов с ристомидином 2%, D-димер 1616 мкг/л. Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» для определения дальнейшей тактики терапии. На момент обращения предъявлял жалобы на слабость. При осмотре состояние удовлетворительное. Геморрагический синдром не отмечен. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень – по краю реберной дуги. Селезенка оперативно удалена. Колостома функционировала. Послеоперационные рубцы без признаков воспаления.

При молекулярно-генетическом исследовании обнаружена делеция в экзоне 9 гена *CALR del*. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга показало наличие морфологической картины ПМФ, фиброзная стадия. Гистологическое исследование селезенки не проводилось (материал не предоставлен).

Выполнена оценка дополнительных факторов риска тромбозов. Клинически значимых мутаций в генах наследственной тромбофилии не выявлено: в генах V фактора (G1691A), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) и протромбина (G20210A; Thr165Met) мутаций не выявлено. Обнаружены гетерозиготные мутации в гене *MTHFR* (A1298C) и *PAI-1* 4G/5G. Серологические маркеры антифосфолипидного синдрома (волчаночный антикоагулянт, суммарные антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, β_2 -гликопротеину) отрицательные. Протеин С – 73%, протеин S – 81%, антитромбин III – 90%.

На основании результатов обследования установлен диагноз: ПМФ, фиброзная стадия, низкий риск (0 баллов по IPSS). Назначена терапия гидроксикарбамидом 2000 мг в день, ривароксабан 20 мг в день. Получен полный гематологический ответ, однако нарастала слабость, появились боли в эпигастральной области.

В декабре 2015 г. развилась слабость в правой руке. По результатам обследования в неврологическом отделении установлен диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии. В общем анализе крови: эритроциты $3,27 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 99 г/л, тромбоциты $321 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $3,59 \times 10^9/\text{л}$. При проведении дуплексного сканирования выявлен неокклюзирующий тромбоз общей и внутренней сонной артерии справа, атеросклеротическая бляшка в области общей сонной артерии слева. Терапия прямыми антикоагулянтами (эноксапарин натрия) проведена с эффектом – наблюдался полный регресс неврологической симптоматики. По результатам ультразвуковой доплерографии сосудов брюшной полости выявлены тромбоз воротной вены и ее ветвей, тромбоз селезеночной вены и верхней брыжеечной вены. Выявлено варикозное расширение вен пищевода и желудка 2-й степени, без угрозы кро-

вотечения. Злокачественное образование печени (как одна из причин тромбоза) исключено. Состояние расценено как хронический тромбоз неизвестной давности. Рекомендовано продолжить лечение гидроксикарбамидом в дозе 1500 мг в день и ривароксабаном 20 мг в день.

В феврале 2016 г. терапия гидроксикарбамидом и прямым ингибитором фактора Ха прервана в связи с развитием геморрагического синдрома (кровотечение из колостомы), анемии, тромбоцитопении, лейкопении (эритроциты $3,09 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 105 г/л, тромбоциты $83 \times 10^9/л$, лейкоциты $2,59 \times 10^9/л$). В апреле 2016 г. после восстановления тромбоцитов до $600 \times 10^9/л$ и лейкоцитов до $6,8 \times 10^9/л$ лечение гидроксикарбамидом в суточной дозе 1000 мг и эноксапаринином натрия по 0,4 мг 2 раза в день возобновлено. В схему терапии включено: фолиевая кислота по 5 мг/сут, гастропротекторы, статины. В результате проводимого лечения достигнут частичный эффект (тромбоциты $604 \times 10^9/л$).

В июне 2017 г. появились головокружение, дизартрия. Госпитализирован с транзиторной ишемической атакой в вертебрально-базиллярном отделе. Терапия в условиях стационара проведена с эффектом в виде регресса неврологической симптоматики. Выписан с рекомендациями продолжить прием гидроксикарбамида в дозе 1500 мг в день, лечение НМГ отменено, назначены пероральные антикоагулянты прямого действия (ривароксабан 20 мг ежедневно).

В декабре 2018 г. находился на стационарном лечении в Первой Градской больнице имени Н.И. Пирогова (ГКБ № 1) в связи с острым инфарктом миокарда передней стенки с подъемом сегмента *ST* без атеросклеротического поражения коронарного русла. Количество тромбоцитов в анализе крови на момент госпитализации составляло $469 \times 10^9/л$. К проводимому лечению (гидроксикарбамид 1500 мг в день, ривароксабан 20 мг в день) добавлены клопидогрел в суточной дозе 75 мг и ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 100 мг. На скорректированной терапии развилось кровотечение из колостомы. Гемоглобин снизился со 125 до 89 г/л, что потребовало отмены ацетилсалициловой кислоты и назначения препаратов железа.

В июне 2019 г. перенес повторный острый инфаркт миокарда передней стенки с подъемом *ST*. В общем анализе крови тромбоцитоз $714 \times 10^9/л$. По данным коронарографии выявлены диффузный стеноз (до 40%) в среднем сегменте и острая окклюзия в дистальном сегменте правой коронарной артерии. Выполнено стентирование правой коронарной артерии. С учетом сохраняющегося тромбоцитоза циторедуктивная терапия продолжена с увеличением дозировки гидроксикарбамида до 3000 мг в день, аписабан по 5 мг дважды в день, ацетилсалициловая кислота 100 мг в день, прасугрел по 10 мг в день, фолиевая кислота. Однако данное лечение осложнилось развитием кровотечения из стомы (алая кровь), что потребовало санации стомы с наложением дополнительных швов. В анализе крови отмечено снижение гемоглобина до 70 г/л. Рекомендована терапия препаратами железа по 100 мг 3 раза в день.

В сентябре 2019 г. обследован в ФГБУ «НМИЦ гематологии». В общем анализе крови гемоглобин 110 г/л, эритроциты $2,62 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,14 \times 10^9/л$, тромбоциты $248 \times 10^9/л$. Морфологическая картина трепанобиоптата характеризовала ПМФ, остеосклеротическую стадию. Гистохимическое исследование с импрегнацией серебром по Gomori выявило степень фиброза стромы MF-0, с участками MF-1 (более 30%). Согласно ультразвуковому исследованию размеры печени в норме. По данным дуплексного сканирования портальных сосудов в области ворот печени визуализировался короткий участок воротной вены диаметром до

9 мм, гепатопетальный кровоток регистрировался, в области правой ветви воротной вены сеть порто-портальных коллатералей, кровоток регистрировался. В левой доле просвет портальных сосудов отсутствовал (посттромботическая окклюзия), гепатопетальный кровоток только артериального характера. По результатам обследования клинико-лабораторных признаков прогрессирования ПМФ не выявлено. В связи с тем, что основной клинической проблемой являлись тромботические осложнения, несмотря на постоянную терапию гидроксикарбамидом, антикоагулянтами, антиагрегантами принято решение дополнительно назначить сулодексид по 250 ЛЕ дважды в день.

В ходе планового визита в январе 2021 г. пациент жалоб активно не предъявлял. Тромботических осложнений с момента коррекции терапии не зафиксировано. При осмотре состояние относительно удовлетворительное. При пальпации печень по краю реберной дуги справа, стома функционировала нормально. В общем анализе крови: гемоглобин 120 г/л, тромбоциты $206 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,79 \times 10^9/л$. Продолжено динамическое наблюдение за пациентом.

Обсуждение

Тромботические осложнения являются основной причиной смертности и инвалидизации больных с МПН. Следует отметить, что тромбозы и кровотечения могут наблюдаться как в анамнезе, так и на момент установления диагноза [3]. Одной из целей терапии МПН является профилактика тромбозов. Однако циторедуктивная терапия и профилактическое назначение антиагрегантов снижают риск осложнений, но не позволяют предотвратить. Описываемый клинический случай представляет интерес в связи с развитием рецидивирующих тромбогеморрагических осложнений, которые зарегистрированы после установления диагноза, в процессе наблюдения и терапии ПМФ. Назначение антикоагулянтов и антиагрегантов проводилось в связи с тяжелыми тромботическими осложнениями, осуществлялся постоянный лабораторный контроль.

Патогенез тромбозов при МПН сложен, нарушения касаются сосудистой стенки, всех клеток крови и плазменного звена гемостаза. Изменения не только и не столько количественные, насколько меняется функциональная активность [9, 10]. В представленном клиническом случае дополнительных неблагоприятных факторов риска тромбозов не наблюдалось – пациент молодого возраста, без вредных привычек (не курит), на момент первого тромботического осложнения отмечалась умеренная спленомегалия (130×50 мм), клинически значимых мутаций в генах тромбофилии не выявлено, антифосфолипидный синдром исключен. Можно предположить, что основной причиной повторных тромботических осложнений явилось непосредственно МПН. Несостоятельность анастомоза могла быть обусловлена тромбозами вен портальной системы. В качестве дополнительной причины тромботического процесса в артериях (ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, тромбоз сонной артерии справа) можно отметить атеросклероз. В первом случае острого инфаркта миокарда коронарные сосуды интактны. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий явилось причиной повторного инфаркта миокарда.

Одной из целей лечения МПН является снижение риска тромботических осложнений, но, несмотря на проводимую терапию, риск повторных тромбозов сохраняется.

Лекарственные препараты могут увеличивать риск кровотечения. Знание факторов риска тромбозов и крово-

течений имеет клиническое значение для врачей. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов больным с МПН является сложной терапевтической задачей, необходимо соблюдение баланса между двумя противоположными осложнениями (тромбозами и кровотечениями) [17]. В описываемом наблюдении повторные тромботические осложнения возникали, несмотря на проводимую циторедуктивную, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию.

Вопрос о наилучшем лечении антикоагулянтами у пациентов с МПН с высоким тромбогенным риском все еще остается предметом обсуждения. Однозначно можно говорить о необходимости длительной антикоагулянтной терапии для профилактики тромбозов, особенно у больных с тромбозом в анамнезе с индивидуальным выбором препаратов и дозировок в каждом конкретном случае.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИП – истинная полицитемия
МПН – миелопролиферативные новообразования
НМГ – низкомолекулярные гепарины

Заключение

Нарушения в системе гемостаза и сосудистые осложнения у больных с МПН являются важной клинической проблемой, требуют тщательного изучения, отработки алгоритмов лечения и профилактики. Лечение и профилактика сосудистых событий при МПН требуют назначения адекватной этиопатогенетической терапии, стабилизации функциональной активности форменных элементов крови и улучшения реологических показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

ОР – отношение рисков
ПМФ – первичный миелофиброз
ЭТ – эссенциальная тромбоцитемия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275-315 [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis). *Hematology and Transfusiology*. 2018;63(3):275-315 (in Russian)]. DOI:10.25837/HAT.2019.51.88.001
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Барышникова Д.В., и др. Тромботические и геморрагические осложнения у больных первичным миелофиброзом. Данные регистра Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(S1):38 [Melikyan AL, Subortseva IN, Baryshnikova DV, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with primary myelofibrosis. Data from the register of Ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2020;65(S1):38 (in Russian)].
3. Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1595-604. DOI:10.1007/s00277-017-3099-2
4. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваниях. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):146-50 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Subortseva IN, et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with ph-negative myeloproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):146-50 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150
5. Sukhanova GA, Melikyan AL, Vakhrusheva MV, et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124(21):5098. DOI:10.1182/blood.V124.21.5098.5098
6. Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI:10.1186/s12885-019-5387-9
7. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224-32. DOI:10.1200/JCO.2005.07.062
8. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(5):1228-33. DOI:10.1182/blood-2012-07-444067
9. Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2009;94(11):1484-88. DOI:10.3324/haematol.2009.013375
10. Chung I, Lip GY. Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(5-6):449-54. DOI:10.1159/000083844
11. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(3):589-604. DOI:10.1055/s-2006-949664
12. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Протокол дифференцированной терапии молодых больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. В кн.: Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В 2 т. М., 2018; с. 825-44 [Melikyan AL, Subortseva IN. Protocol of differentiated therapy of young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. In: Abramova AV, Abdullaev AO, Azimova MKh, et al. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of the blood system diseases. Moscow, 2018; p. 825-44 (in Russian)].
13. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52(5):285-8. DOI:10.1016/j.patbio.2004.02.007
14. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013;368(2):22-33. DOI:10.1056/NEJMoA1208500
15. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-31. DOI:10.3324/haematol.2016.146654
16. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80 week follow up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-29. DOI:10.3324/haematol.2016.143644
17. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, et al. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(6):648-52. DOI:10.1097/MBC.0000000000000446
18. De Stefano V, Ruggeri M, Cervantes F, et al. High rate of recurrent venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms and effect of prophylaxis with vitamin K antagonists. *Leukemia*. 2016;30(10):2032-8. DOI:10.1038/leu.2016.85
19. Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(6):604-11. DOI:10.1055/s-0039-1693477
20. Serrao A, Breccia M, Napolitano M, et al. A multicenter real life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *AJH*. 2020; 9(12):329-32. DOI:10.1002/ajh.25990

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Повторная трансплантация гаплоидентичных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с $\alpha\beta$ Т-клеточной/CD19-деплецией у больного первичным миелофиброзом. Клиническое наблюдение

Э.И. Кольгаева^{✉1}, В.А. Васильева¹, Л.А. Кузьмина¹, М.Ю. Дроков¹, М.В. Довыденко¹, З.В. Конова¹, Д.И. Чеботарев¹, А.М. Ковригина¹, Д.В. Камельских¹, Т.В. Гапонова¹, М.А. Соколова¹, И.Н. Суборцева¹, А.Л. Меликян¹, М.А. Масчан², Е.Н. Паровичникова¹, В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Показанием к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с первичным миелофиброзом является их принадлежность к группе промежуточного-2 и высокого риска. Пациентам с низким или промежуточным-1 риском с дебютом заболевания в детском возрасте также целесообразно рассмотреть включение алло-ТГСК в программу терапии. Перед алло-ТГСК необходимо учитывать наличие других неблагоприятных факторов, которые могут повлиять на приживление трансплантата и выживаемость после алло-ТГСК, например выполнение алло-ТГСК от частично-совместимого донора. При этом результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что алло-ТГСК от родственных полностью совместимых и гаплоидентичных доноров сопоставимы. Одним из подходов к выполнению трансплантации гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток является $\alpha\beta$ Т-клеточная/CD19-деплеция. Представлен клинический случай алло-ТГСК с $\alpha\beta$ Т-клеточной/CD19-деплецией больному первичным миелофиброзом, у которого диагноз установлен в детском возрасте.

Ключевые слова: первичный миелофиброз, трансплантация гаплоидентичных гемопоэтических стволовых клеток, $\alpha\beta$ Т-клеточная/CD19-деплеция

Для цитирования: Кольгаева Э.И., Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Дроков М.Ю., Довыденко М.В., Конова З.В., Чеботарев Д.И., Ковригина А.М., Камельских Д.В., Гапонова Т.В., Соколова М.А., Суборцева И.Н., Меликян А.Л., Масчан М.А., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Повторная трансплантация гаплоидентичных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с $\alpha\beta$ Т-клеточной/CD19-деплецией у больного первичным миелофиброзом. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 805–810.

DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200948

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Кольгаева Эльмира Илгаровна** – клинический ординатор отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(983)564-98-18; e-mail: kolgaeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1491-620X

✉**Elmira I. Kolgaeva.** E-mail: kolgaeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1491-620X

Васильева Вера Алексеевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-0904-7385

Vera A. Vasilyeva. ORCID: 0000-0003-0904-7385

Кузьмина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-6201-6276

Larisa A. Kuzmina. ORCID: 0000-0001-6201-6276

Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог, рук. сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-9431-8316

Mikhail Yu. Drovkov. ORCID: 0000-0001-9431-8316

Довыденко Мария Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6082-0110

Mariya V. Dovydenko. ORCID: 0000-0002-6082-0110

Коновая Зоя Викторовна – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-5569-0155

Zoya V. Konova. ORCID: 0000-0002-5569-0155

Чеботарев Дмитрий Ильич – врач-патологоанатом, патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-2146-0818

Dmitry I. Chebotarev. ORCID: 0000-0003-2146-0818

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8422-0689

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-8422-0689

Repeated haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion in patient with primary myelofibrosis. Case report

Elmira I. Kolgaeva^{✉1}, Vera A. Vasilyeva¹, Larisa A. Kuzmina¹, Mikhail Yu. Drovkov¹, Mariya V. Dovydenko¹, Zoya V. Konova¹, Dmitry I. Chebotarev¹, Alla M. Kovrigina¹, Denis V. Kamelskih¹, Tatyana V. Gaponova¹, Manana A. Sokolova¹, Irina N. Subortseva¹, Anait L. Melikyan¹, Mikhail A. Maschan², Elena N. Parovichnikova¹, Valerii G. Savchenko¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Indications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with primary myelofibrosis are intermediate-2 and high-risk group of DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System), beginning of the disease in childhood. The other adverse factors affect engraftment and survival after allo-HSCT, example partially matched donor. But the result of allo-HSCT from matched related donors and result of allo-HSCT from haploidentical donors are comparable. The method for haploidentical hematopoietic stem cell transplantation is $\alpha\beta$ T-cell-depletion. This is clinical case of $\alpha\beta$ T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patient with primary myelofibrosis, the diagnosis was established in childhood.

Keywords: primary myelofibrosis, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, $\alpha\beta$ T-cell-depletion

For citation: Kolgaeva EI, Vasilyeva VA, Kuzmina LA, Drovkov MYu, Dovydenko MV, Konova ZV, Chebotarev DI, Kovrigina AM, Kamelskih DV, Gaponova TV, Sokolova MA, Subortseva IN, Melikyan AL, Maschan MA, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Repeated haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ /CD19 depletion in patient with primary myelofibrosis. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (7): 805–810. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200948

Первичный миелофиброз (ПМФ) – Rh-негативное миелопролиферативное новообразование, которое характеризуется клональной пролиферацией клеток миелопоэза с избыточной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепатоспленомегалией в результате экстрамедуллярного миелопоэза, изменениями в периферической крови в виде анемии, прогрессированием заболевания с исходом в острый лейкоз [1].

По материалам зарубежных регистров, заболеваемость ПМФ составляет 0,1–1,0 случая на 100 тыс. населения в год, средний возраст пациентов на момент установления

диагноза – 60 лет [2]. У пациентов младше 21 года это заболевание встречается еще реже. В литературе описаны только 100 случаев ПМФ у детей и подростков [3].

Для определения терапевтической тактики у больных ПМФ разработаны прогностические шкалы, которые позволяют прогнозировать общую выживаемость и время до бластной трансформации.

По данным многоцентрового ретроспективного исследования с участием пациентов, стратифицированных по DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System – Динамическая международная шкала оценки прогноза),

Камельских Денис Владимирович – врач-трансфузиолог отделения забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и/или гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1118-6969

Гапонова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зам. ген. дир. по трансфузиологии, зав. отд. процессинга клеток крови и криоконсервирования ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-9684-5045

Соколова Манана Александровна – канд. мед. наук, врач-гематолог, ст. науч. сотр. консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-1682-7005

Суборцева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог, ст. науч. сотр. научно-клинического отделения стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-9045-8653

Меликян Анаит Леоновна – д-р мед. наук, врач-гематолог, зав. научно-клиническим отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-2119-3775

Масчан Михаил Александрович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. ген. дир. – дир. Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0003-1735-0093

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. отделением химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-8188-5557

Denis V. Kamelskih. ORCID: 0000-0002-1118-6969

Tatyana V. Gaponova. ORCID: 0000-0002-9684-5045

Manana A. Sokolova. ORCID: 0000-0003-1682-7005

Irina N. Subortseva. ORCID: 0000-0001-9045-8653

Anait L. Melikyan. ORCID: 0000-0002-2119-3775

Mikhail A. Maschan. ORCID: 0000-0003-1735-0093

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

которым выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), и пациентов без трансплантации отмечено, что алло-ТГСК является наиболее оправданным методом лечения у больных ПМФ из групп промежуточного-2 и высокого риска. Для пациентов с низким и промежуточным-1 риском подходят неагрессивные методы лечения, такие как циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом и/или интерфероном α . При выраженной спленомегалии пациентам показаны ингибиторы *JAK2* [4].

В настоящее время, согласно европейскому и американскому протоколам лечения, а также протоколам алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии», показаниями к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ является определение промежуточного-2 и высокого риска в соответствии с DIPSS и DIPSS+. Также в качестве кандидатов для алло-ТГСК рассматриваются пациенты с риском промежуточный-1: в случае рефрактерной к другим методам лечения трансфузионнозависимой анемии, или обнаружения бластных клеток в крови 2% и более, или неблагоприятного кариотипа [5–7].

В 2012 г. американские ученые в своем исследовании представили анализ течения ПМФ у детей [8]. В связи с редкостью заболевания у этой группы пациентов отсутствуют четкие рекомендации по лечению. Детям с легким течением проводят поддерживающую терапию и динамическое наблюдение в ожидании спонтанной ремиссии [9, 10]. Однако, когда наблюдается прогрессирующее, стойкое, тяжелое течение заболевания, по мнению авторов, таким пациентам рекомендована алло-ТГСК [8].

Из-за возможных осложнений (несостоятельность трансплантата, тяжелые инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина» – РТПХ) принимать решение о выполнении алло-ТГСК следует для каждого больного индивидуально. Необходимо оценить риск–пользу от проведения этого метода лечения.

Также существуют специфические проблемы для больных ПМФ, которые нужно учитывать перед алло-ТГСК. В результате спленомегалии развивается синдром гиперспленизма, который может привести к значительному уменьшению количества донорских стволовых клеток и нарушению приживления трансплантата. В нескольких ретроспективных исследованиях спленэктомия перед алло-ТГСК приводила к лучшему приживлению трансплантата [11, 12].

Серьезными осложнениями у больных ПМФ являются артериальные и венозные тромбозы. Несмотря на успехи в лечении пациентов с тромбозами, после алло-ТГСК сохраняется риск смерти от тромботических осложнений [13].

Для уменьшения вероятности развития осложнений после алло-ТГСК необходимо обратить внимание и на выбор донора. По данным ретроспективного исследования с участием 95 больных ПМФ приживление трансплантата и выживаемость после алло-ТГСК у лиц с неродственной трансплантацией были значительно хуже, чем у больных с трансплантацией от полностью совместимых сиблингов: летальность в течение 1-го года после алло-ТГСК составила 56 и 31% соответственно. Основными причинами смерти стали рецидивы основного заболевания и инфекционные осложнения. У пациентов с неродственным донором в 3 раза чаще констатирован смешанный химеризм. В этом исследовании проводилось сравнение результатов алло-ТГСК от полностью совместимых родственных и гаплоидентичных доноров; результаты сопоставимы [14].

В настоящее время все более распространенным видом гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) становится гапло-ТГСК с $\alpha\beta$ T-клеточной и CD19-деплецией. Этот метод активно используют в детской практике. Полученные данные

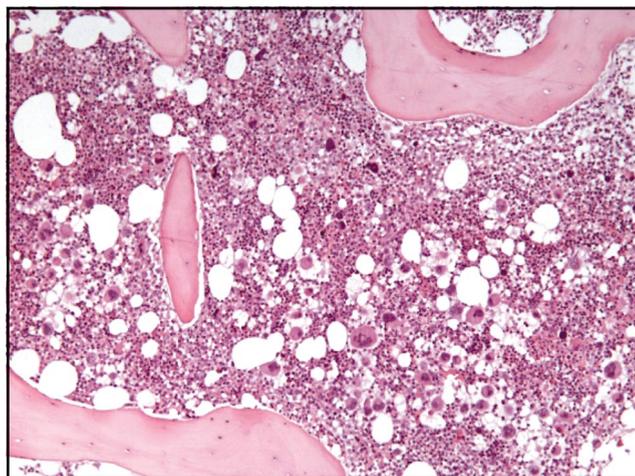


Рис. 1. Трепанобиоптат костного мозга, 2014 (первичное обследование). Костный мозг гиперклеточный, что обусловлено расширением гранулоцитарного ростка. Выражена пролиферация атипичных мегакариоцитов обычных размеров, формирующих рыхлые и плотные кластеры. Эритроидный росток в умеренном количестве. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100.

Fig. 1. Bone marrow trephine biopsy, 2014 (initial examination). The bone marrow is hypercellular owing to the expansion of granulocytic lineage. There is a marked proliferation of atypical megakaryocytes of normal size which form loose and dense clusters. Erythroid lineage is in moderate amount. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 100.

указывают на то, что частота приживления донорских стволовых клеток у этих пациентов составляет 98%, а частота как острой, так и хронической РТПХ низкая [15, 16]. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» есть опыт выполнения алло-ТГСК с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией у взрослых. По результатам анализа 32 больных (острым миелоидным лейкозом – 12, острым лимфобластным лейкозом – 11, миелодиспластическими синдромами – 6, хроническим миелолейкозом – 1, ПМФ – 1, лимфопролиферативным заболеванием – 1), которым выполнена алло-ТГСК в сочетании с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией, получены оптимистичные результаты. Первичное приживление зарегистрировано у 96,8% пациентов. Вероятность общей и безрецидивной выживаемости в течение 12 мес составила 94,1 и 70,5% соответственно. Вероятность развития рецидива – 24,4%. Частота развития острой РТПХ составила 18,75%, включая 1–2-ю степень. Только у 1 пациента развилась хроническая РТПХ [17].

Цель – представить клиническое наблюдение больного ПМФ, у которого заболевание дебютировало в детском возрасте и которому выполнена повторная алло-ТГСК с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией.

Клинический случай

Больной 3., 26 лет, впервые обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в 2014 г. Из анамнеза известно, что в августе 2006 г. в возрасте 12 лет при ультразвуковом исследовании выявлена спленомегалия (158×80 мм), дальнейшее обследование не проводили. В июле 2009 г. в возрасте 15 лет повторно обследован в гематологическом отделении с предварительным диагнозом «спленомегалия неуточненного генеза». В гемограмме повышены показатели крови: гемоглобин – 169 г/л, лейкоциты – 10×10^9 /л, тромбоциты

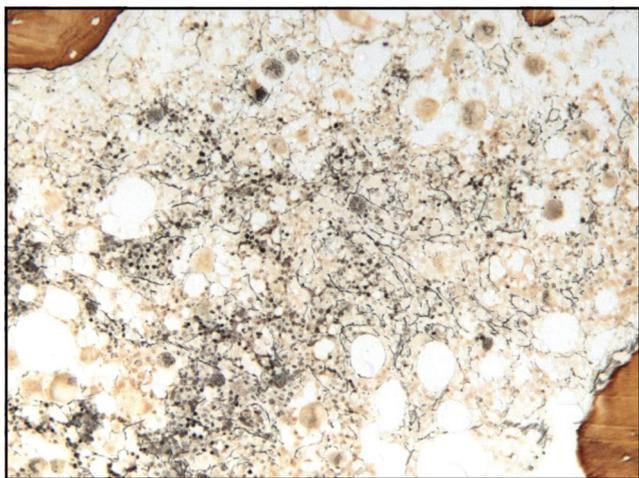


Рис. 2. Трепанобиоптат костного мозга, 2014 (первичное обследование). Степень фиброза стромы MF-1. Окраска по Гомори. Ув. 200.

Fig. 2. Bone marrow trephine biopsy, 2014 (initial examination). The degree of fibrosis of the stroma MF-1. Gomori staining. Magnification 200.

до $880 \times 10^9/\text{л}$. При гистологическом исследовании трепанобиоптата заподозрено миелолипролиферативное заболевание. Выполнено молекулярно-генетическое исследование, специфическая мутация в гене *JAK2V617F* не выявлена. Проводили мониторинг анализов крови, размеров селезенки, специфической терапии пациент не получал. В марте 2014 г. в возрасте 20 лет госпитализирован в гематологическое отделение Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), где на основании спленомегалии (по данным ультразвукового исследования селезенка 220×70 мм), гистологического исследования костного мозга в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» (рис. 1, 2), а также определения в 20% клеток мутации в гене *JAK2V617F* установлен диагноз ПМФ, низкий риск по DIPSS. Для определения тактики лечения направлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии», где пациенту рекомендована терапия препаратами интерферона $\alpha 2b$. Терапия продолжалась в течение 1 мес, после чего пациент самостоятельно отменил препарат в связи с плохой переносимостью (отмечал выраженный гриппоподобный синдром). Учитывая отсутствие клинических проявлений болезни, дальнейшее лечение не проводили.

В 2016 г. появился болевой синдром в левом подреберье. В гемограмме гемоглобин составлял 151 г/л, лейкоциты – $5,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – до $590 \times 10^9/\text{л}$. Начата циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом в дозировке 500–1000 мг/сут, под контролем показателей периферической крови. При контрольном обследовании в июле 2017 г. размеры селезенки сохранялись увеличенными – 204×145 мм, мутация в гене *JAK2V617F* выявлена в 16% клеток от общего числа клеток в образце. С октября 2017 г. пациенту начата терапия руксолитинибом (20 мг/сут), в результате которой отмечалось кратковременное уменьшение размеров селезенки (160×50 мм). С апреля 2018 г. размеры селезенки вновь начали увеличиваться (189×63 мм), появился болевой синдром в левом подреберье.

Учитывая длительное течение заболевания, молодой возраст пациента, постепенное увеличение селезенки, отсутствие HLA-идентичных сиблингов, несмотря на низкий риск по

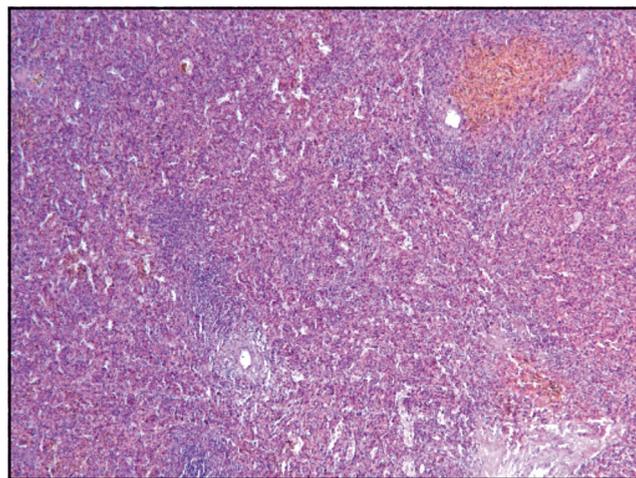


Рис. 3. Операционный материал селезенки. Красная пульпа гипоклеточная, выражены утолщение и фиброз селезеночных тяжей. Морфологическая картина фиброконгестивной селезенки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

Fig. 3. Spleen surgical material. The red pulp is hypocellular, there is a marked thickening and fibrosis of the splenic cords. Morphological picture of the fibrocongestive spleen. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200.

DIPSS, пациент рассмотрен в качестве кандидата на трансплантацию аллогенного костного мозга от неродственного донора. В Российском регистре найден неродственный частично совместимый донор (несовместимость по локусу DR).

С 21.09.2018 по 30.09.2018 пациенту проведено предтрансплантационное кондиционирование в немиелоаблативном режиме: флударабин ($180 \text{ мг}/\text{м}^2$) + бусульфан (8 мг/кг); 01.10.2018 выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от неродственного частично совместимого донора. Всего перелито $5,1 \times 10^6$ CD34+ клеток/кг. Иммуносупрессивную терапию проводили по схеме: антитимоцитарный иммуноглобулин с -4 по -1-й дни, циклофосфамид в +3 и +4-й дни, циклоспорин А и микофенолата мофетил с +5-го дня.

В контрольные сроки через 1 мес после алло-ТГСК в гемограмме сохранялась цитопения, гемоглобин составлял 83 г/л, лейкоциты – $0,46 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $20 \times 10^9/\text{л}$. По данным исследования молекулярного химеризма популяции клеток костного мозга определялось 75% ДНК реципиента. Таким образом, у больного констатирована первичная несостоятельность трансплантата, в связи с этим отменена иммуносупрессивная терапия. Размеры селезенки оставались как перед алло-ТГСК (189×63 мм). Учитывая несостоятельность трансплантата, принято решение о выполнении спленэктомии и повторной алло-ТГСК.

Лапароскопическая спленэктомия с краевой биопсией левой доли печени выполнена 13.11.2018. При гистологическом исследовании селезенки и печени данных в пользу синхронного экстрамедуллярного миелопоэза не обнаружено (рис. 3).

Послеоперационный период осложнился развитием тромбоза культи селезеночной вены, тромбоза дистального отдела верхней брыжеечной вены, ствола воротной вены и ее правой и левой долевых ветвей. Помимо мутации в гене *JAK2V617F*, которая связана с риском возникновения венозного тромбоза [18], у пациента выявлены гетерозиготные мутации в генах *PAI-1* и *MTHFR*. Развитие тромбоза потребовало проведения гепаринотерапии в виде постоянной

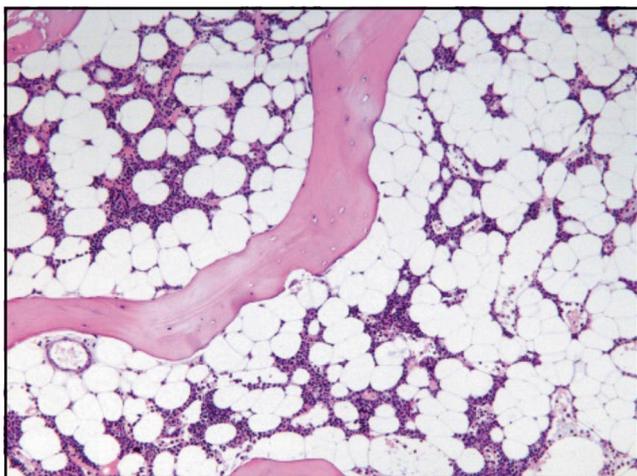


Рис. 4. Трепанобиоптат костного мозга, 2020 (через год после повторного выполнения алло-ТГСК). Костный мозг гипоклеточный (относительно возрастной нормы). Гранулоцитарный росток сужен. Мегакариоциты немногочисленны, небольших размеров с гиполобулярными гиперхромными ядрами. Эритроидный росток умеренно сужен. Морфологическая картина ремиссии миелопролиферативного заболевания (согласно критериям ELN 2013). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 100.

Fig. 4. Bone marrow trephine biopsy, 2020 (one year after repeated allo-HSCT). The bone marrow is hypocellular (relatively to the age norm). The granulocytic lineage is reduced. Megakaryocytes are few in number, small in size with hypolobular hyperchromic nuclei. The erythroid lineage is moderately reduced. Morphological picture of remission of myeloproliferative disease (according to ELN 2013 criteria). Hematoxylin-eosin staining. Magnification 100.

инфузии в дозировке 1200–1400 МЕ/ч. При повторном исследовании тромбоз практически полностью регрессировал. Далее антикоагулянтную терапию продолжали ривароксabanом в дозе 15 мг/сут.

На 2-й день после спленэктомии в гемограмме отмечено восстановление показателей: лейкоциты – до $9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – более $100 \times 10^9/\text{л}$. В миелограмме на +2-й месяц хозяйское кроветворение составляло 100%, мутация в гене *JAK2V617F* выявлена в 5% клеток от общего числа клеток в образце.

Учитывая несостоятельность трансплантата от неродственного донора, а также отсутствие ремиссии заболевания (наличие клеток с мутацией в гене *JAK2V617F*), несмотря на восстановление показателей периферической крови, в связи с неблагоприятным прогнозом по основному заболеванию, молодой возраст больного и наличие доступного гаплоидентичного донора (сестра), через 5 мес после первой алло-ТГСК решено провести повторную алло-ТГСК, но в другом варианте – с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией от родственного гаплоидентичного донора.

С 28.02.2019 по 05.03.2019 проведено кондиционирование в миелоаблативном режиме: флударабин ($150 \text{ мг}/\text{м}^2$) + треосульфан ($42 \text{ г}/\text{м}^2$) + тиотепа (10 мг/кг). Алло-ТГСК с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией от родственного гаплоидентичного донора выполнена 07.03.2020, перелито $2,16 \times 10^6$ CD34+ клеток с последующей трансфузией CD45RA-деплеированного лейкоконцентрата.

Восстановление числа лейкоцитов отмечено на +9-й день после алло-ТГСК. На +1-й месяц диагностировано приживление трансплантата: по данным цитогенетического

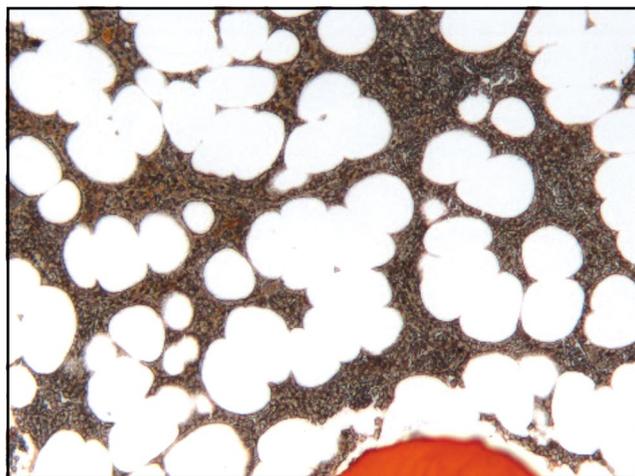


Рис. 5. Трепанобиоптат костного мозга, 2020 (через год после повторного выполнения алло-ТГСК). Степень фиброза стромы MF-0. Окраска по Гомори. Ув. 200.

Fig. 5. Bone marrow trephine biopsy, 2020 (one year after repeated allo-HSCT). The degree of stromal fibrosis is MF-0. Gomori staining. Magnification 200.

исследования 99% XX, 1% XY, молекулярного исследования – 100% ДНК донора, мутация V617F в гене *JAK2* не обнаружена.

В течение 27 мес после повторной алло-ТГСК у пациента мутация V617F в гене *JAK2* не выявляется, 100% ДНК донора. В трепанобиоптате (март 2020 г.) морфологическая картина характеризует гистологическую ремиссию ПМФ (рис. 4, 5). В контрольные сроки выполнено 4 введения селективированных Т-хелперов памяти в качестве адоптивной терапии. Признаков острой и хронической РТПХ нет.

Обсуждение

Нами описан случай успешного выполнения повторной гапло-ТГСК в сочетании с $\alpha\beta$ T-клеточной/CD19-деплецией пациенту с ПМФ после несостоятельности трансплантата при проведении алло-ТГСК от неродственного донора.

В настоящее время во всем мире существуют строгие показания для алло-ТГСК у взрослых пациентов с ПМФ, в педиатрической практике такие показания отсутствуют. Детям проводят поддерживающую терапию и динамическое наблюдение в ожидании спонтанной ремиссии.

Дебют заболевания у нашего пациента был в детстве, однако клинические проявления сохранялись до молодого возраста, риск по шкале DIPSS являлся низким. Учитывая стойкое течение заболевания, несмотря на низкий риск по DIPSS, принято решение о выполнении алло-ТГСК.

Таким образом, пациентам с ПМФ из групп промежуточного-2 или высокого риска, согласно европейскому, американскому, российскому протоколам лечения, рекомендована алло-ТГСК.

Перед алло-ТГСК необходимо учесть все факторы, которые могут приводить к тяжелым осложнениям: выбор донора, режим кондиционирования и иммуносупрессивной терапии, источник трансплантата, необходимость спленэктомии, сопроводительную терапию.

При отсутствии полностью совместимого донора рекомендуется рассмотреть гаплоидентичного, так как, по данным исследований, результаты таких ТГСК у пациентов с ПМФ сопоставимы с трансплантациями от идентичных сиблингов [14]. В настоящее время все более распростра-

ненным видом гапло-ТГСК становится гапло-ТГСК с $\alpha\beta$ Т-клеточной/CD19-деплецией, полученные данные указывают на то, что частота приживления донорских стволовых клеток у этих пациентов составляет более 90%, а частота острой и хронической РТПХ низкая.

Необходимо отметить, что перед проведением второй алло-ТГСК пациенту из описанного клинического случая

выполнена спленэктомия с целью профилактики повторного отторжения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Гапло-ТГСК – гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ПМФ – первичный миелофиброз
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»
DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) – Динамическая международная шкала оценки прогноза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолипролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275-315 [Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendation for diagnosis and therapy of PH-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition 2018). *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2018;63(3):275-315 (in Russian)]. DOI:10.25837/HAT.2019.51.88.001
- Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):85-99. DOI:10.1093/annonc/mdv203
- Saksena A, Arora P, Khurana N, et al. Paediatric Idiopathic Myelofibrosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(1):363-5. DOI:10.1007/s12288-014-0412-2
- Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 2015;125(21):3347-50. DOI:10.1182/blood-2014-10-608315
- Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. and European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(10):1525-52. DOI:10.1038/s41409-019-0516-2
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1863-9. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.07.032
- Савченко В.Г. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М.: Практика, 2020 [Savchenko VG. Protocols of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Moscow: Practice, 2020 (in Russian)].
- DeLario MR, Sheehan AM, Ataya R, et al. Clinical, histopathologic, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis – An entity different from adults. *Am J Hematol*. 2012;87(5):461-4. DOI:10.1002/ajh.23140
- Sekhar M, Prentice HG, Popat U, et al. Idiopathic myelofibrosis in children. *Br J Haematol*. 1996;93:394-7. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.5051046.x
- Domm J, Calder C, Becky Manes RN, et al. Unrelated stem cell transplant for infantile idiopathic myelofibrosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:893-5. DOI:10.1002/pbc.21910
- Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol*. 2011;152:331-9. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x
- Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2010;16:358-67. DOI:10.1016/j.bbmt.2009.10.025
- Devendra KC, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: A review. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1595-604. DOI:10.1007/s00277-017-3099-2
- Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, et al. Improved outcome of alternative donor transplantations in patients with myelofibrosis: from unrelated to haploidentical family donors. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2016;22(2):324-9. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.09.028
- Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M, et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:668-74. DOI:10.1038/bmt.2015.343
- Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017;130(5):677-85. DOI:10.1182/blood-2017-04-779769
- Dovydenko MV, Parovichnikova EN, Kuzmina LA, et al. Haploidentical stem cell transplantation with TCR alpha/beta and CD19 depletion in adult patients with hematological malignancies. *Blood*. 2019;134(1):5648. DOI:10.1182/blood-2019-131316
- Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2015;135:272-80. DOI:10.1016/j.thromres.2014.11.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение

А.Е. Шекина^{✉1}, Г.М. Галстян¹, О.А. Гаврилина¹, Н.М. Арапова¹, С.Ю. Бронякина¹, Е.С. Котова¹, В.В. Троицкая¹, Е.Н. Паровичникова¹, М.А. Масчан², В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», Москва, Россия

Аннотация

Распространенным осложнением терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T-терапии) является синдром высвобождения цитокинов (СВЦ). Представлено клиническое наблюдение за больным В-острым лимфобластным лейкозом, у которого после CAR-T-терапии развился СВЦ, протекавший с шоком и полиорганной недостаточностью, что потребовало применения сорбции цитокинов в сочетании с гемодиализацией и позволило вывести больного из шока и привести к разрешению СВЦ. В результате CAR-T-терапии достигнута ремиссия лейкоза.

Ключевые слова: CAR-T-терапия, синдром высвобождения цитокинов, сорбция цитокинов

Для цитирования: Шекина А.Е., Галстян Г.М., Гаврилина О.А., Арапова Н.М., Бронякина С.Ю., Котова Е.С., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Масчан М.А., Савченко В.Г. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 811–817. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931

CASE REPORT

Extracorporeal cytokine removal in chimeric antigen receptor T-cell therapy associated cytokine release syndrome in patient with acute lymphoblastic leukemia. Case report

Antonina E. Shchekina^{✉1}, Gennadii M. Galstyan¹, Olga A. Gavrulina¹, Natalia M. Arapova¹, Svetlana Yu. Bronyakina¹, Ekaterina S. Kotova¹, Vera V. Troitskaya¹, Elena N. Parovichnikova¹, Mikhail A. Maschan², Valerii G. Savchenko¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Cytokine release syndrome is the common complication of CAR-T therapy. We report a case of patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia developing cytokine release syndrome with shock and multiple organ failure and requiring cytokine removal and hemodiafiltration. Remission of the disease was achieved after CAR-T therapy.

Keywords: CAR-T-cell therapy, cytokine release syndrome, cytokine adsorption

For citation: Shchekina AE, Galstyan GM, Gavrulina OA, Arapova NM, Bronyakina SYu, Kotova ES, Troitskaya VV, Parovichnikova EN, Maschan MA, Savchenko VG. Extracorporeal cytokine removal in chimeric antigen receptor T-cell therapy associated cytokine release syndrome in patient with acute lymphoblastic leukemia. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 811–817. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931

Информация об авторах / Information about the authors

Шекина Антонина Евгеньевна – аспирант ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(916)330-96-10, e-mail: shekina_ae@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7916-2322

Antonina E. Shchekina. E-mail: shekina_ae@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7916-2322

Галстян Геннадий Мартинович – д-р мед. наук, зав. ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0001-8818-8949

Gennadii M. Galstyan. ORCID: 0000-0001-8818-8949

Гаврилина Ольга Александровна – канд. мед. наук, врач отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-9969-8482

Olga A. Gavrulina. ORCID: 0000-0002-9969-8482

Арапова Наталья Михайловна – врач группы диализа ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-6026-5989

Natalia M. Arapova. ORCID: 0000-0002-6026-5989

Бронякина Светлана Юрьевна – врач экспресс-лаборатории ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-1492-1735

Svetlana Iu. Bronyakina. ORCID: 0000-0003-1492-1735

Котова Екатерина Сергеевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-7968-1923

Ekaterina S. Kotova. ORCID: 0000-0002-7968-1923

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе, зав. отделением высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Введение

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cell – CAR-T-терапия) – это новый метод лечения рефрактерных к химиотерапии онкогематологических заболеваний, основанный на извлечении Т-лимфоцитов из организма больного или донора, их генно-инженерной модификации, приводящей к экспрессии на поверхности химерного рецептора, способного распознавать опухолевый антиген и индуцировать цитотоксичность, и последующем их введении в организм больного, где они пролиферируют и разрушают опухолевые клетки [1]. Эффективность CAR-T-терапии достигает 82% при рефрактерном течении или рецидивах В-острого лимфобластного лейкоза (В-ОЛЛ) [2]. Однако CAR-T-терапия сопряжена с рядом побочных эффектов, которые могут привести к полиорганной дисфункции и смерти больного. Экспансия CAR-T-клеток в организме приводит к иммунной активации моноцитов, лимфоцитов, миелоидных клеток и высвобождению цитокинов, в частности провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-10, интерферона γ [3]. Системный иммунный ответ проявляется синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ) и синдромом нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками.

Частота возникновения СВЦ у больных В-ОЛЛ составляет 77–93%, тяжелого течения СВЦ – 18,5% [2]. Симптомы СВЦ неспецифичны. Выделяют общеинтоксикационные симптомы (лихорадка, слабость, миалгии) и симптомы, обусловленные поражением различных органов и систем (гипоксемия, гипотензия, аритмия, олигурия), а также лабораторные биохимические и коагулогические изменения. Разработана классификация тяжести СВЦ [4]. Для лечения СВЦ применяют антицитокиновые препараты и глюкокортикостероидные гормоны (ГКС). Одним из ключевых медиаторов в патогенезе СВЦ является ИЛ-6, что обуславливает применение для лечения СВЦ тоцилизумаба, связывающего растворимый и мембранный рецепторы ИЛ-6. Причинами резистентности к тоцилизумабу могут быть недостаточная для блокады ИЛ-6 доза препарата и гиперцитокинемия, вызванная иными провоспалительными цитокинами [5]. В единичных наблюдениях сообщается об успешном применении для лечения СВЦ экстракорпоральной сорбции цитокинов [6, 7]. Применение экстракорпоральной сорбции цитокинов ранее описано при других состояниях – септическом шоке [8, 9], кардиохирургических операциях [10], новой коронавирусной инфекции [11].

Цель исследования – представить успешное применение экстракорпоральной сорбции цитокинов для лечения СВЦ, возникшего после CAR-T-терапии.

Клиническое наблюдение

У больного А. в 2017 г. в возрасте 16 лет диагностирован В-ОЛЛ, В-II вариант, протекающий с комплексными

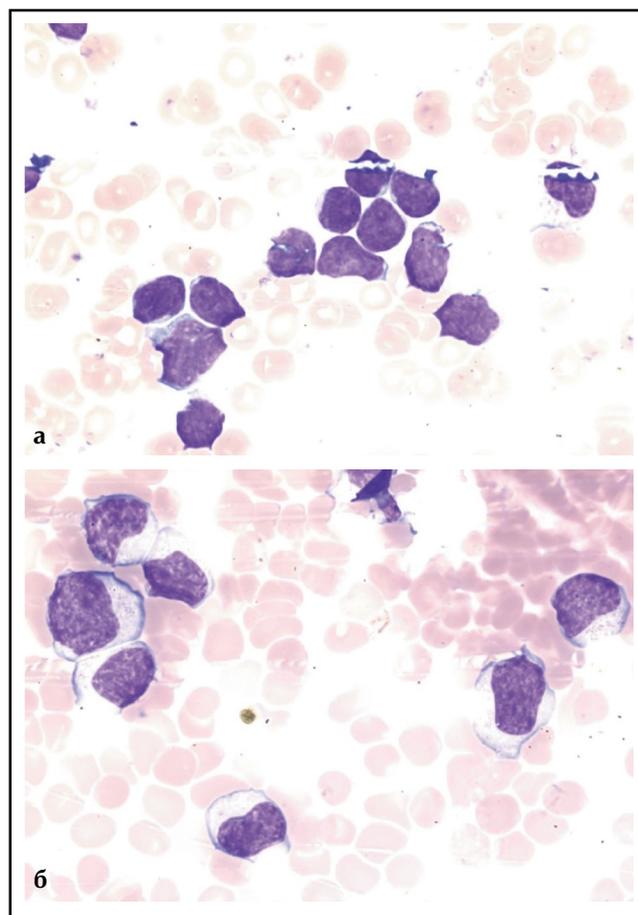


Рис. 1. Цитологическая картина костного мозга. Окраска по Май-Грюнвальду. Ув. 1000: а – перед проведением CAR-T-терапии: 92% бластных клеток; б – на 11-й день после проведения CAR-T-терапии: 98,8% лимфоцитов.
Fig. 1. Bone marrow cytology. May-Grunwald staining. Magnification 1000: a – before chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (CAR-T-therapy): 92% blast cells; b – on the 11th day after CAR-T therapy: 98,8% of lymphocytes.

изменениями кариотипа. После 1-го курса химиотерапии по протоколу ALL-MB-2015 достигнута ремиссия, продолжена терапия согласно протоколу. В 2020 г. возник рецидив В-ОЛЛ, протекавший с поражением костного мозга, периферических лимфатических узлов и гепатоспленомегалией. Проведен блок F1 по протоколу ALL-REZ-BFM-2002, но ремиссия достигнута не была. Проведены еще 2 противорецидивных курса: химиотерапия блинатумомабом в сочетании с венето-клаксом и по программе ICE. В связи с дальнейшей прогрессией заболевания (в гемограмме лейкоцитоз $92 \times 10^9/\text{л}$, 92% бластных клеток, оссалгии, гепатоспленомегалия) проведена терапия дексаметазоном и ритуксимабом, в результате

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Масчан Михаил Александрович – д-р мед. наук, врач-гематолог, зам. ген. директора – дир. Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0003-1735-0093

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., генеральный дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Mikhail A. Maschan. ORCID: 0000-0003-1735-0093

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных проявлений СВЦ после инфузии CAR-T-лимфоцитов
Table 1. Dynamics of clinical and laboratory manifestations of cytokine release syndrome (CRS) after infusion of CAR-T lymphocytes

День CAR-T	Событие	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л	Ферритин, нг/мл	Прокальцитонин, нг/мл	Лактат, ммоль/л	Аспаратами-нотрансфераза, Ед/л	ЛДГ, Ед/л	Тропонин, нг/мл
Референсные значения		0–7	0–5	24–336	0–0,5	0,5–1,6	5–40	0–248	0,03–0,05
0	Трансфузия CAR-T	3	71,8	1820	0,37	0,4	15	138	0,02
7	Начало СВЦ	2296	2,5	4948	0,4	0,5	18	329	0,04
8	СВЦ 1, тоцилизумаб	7280	14,3	12546	0,57	1,5	37	–	0,07
9	СВЦ 2	7997	34	–	2,1	2,0	96	–	–
10	СВЦ 3, до ГДФ и сорбции	69 250	49	97 697	21,1	5,9	1655	–	–
	СВЦ 3, 1,5 ч ГДФ и сорбции	22 470	67,8	–	18	3,8	1957	–	–
	СВЦ 3, 4,5 ч ГДФ и сорбции	10 600	65,2	–	22	3	2277	–	–
	СВЦ 3, 9,5 ч ГДФ и сорбции	11 810	154,3	–	33	2,2	–	–	–
11	Стабилизация состояния, ГДФ	6244	69	–	44	0,7	2556	16 864	0,75
14	ГД	616	9,9	–	20,6	0,4	96	–	–
15	ГД	543	6,7	16 651	3,8	0,5	67	2255	0,14
27	Восстановление диуреза	42	7,3	1944	0,23	0,5	13	367	0,03

которой отмечено развитие лейкопении до $0,3 \times 10^9/\text{л}$ (92% лимфоцитов), но при этом в костном мозге бластные клетки составляли 92% (рис. 1, а). Учитывая резистентное течение рецидива В-ОЛЛ, принято решение о проведении CAR-T-терапии. В качестве агента для терапии выбраны аутологичные биспецифические анти-CD19/анти-CD22 CAR-T-лимфоциты с учетом иммунофенотипа опухолевых клеток больного (CD20+CD19+CD22+) и предшествующей терапии блинату-момабом. Индивидуальный клеточный продукт изготовлен на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». У больного выявлены нарушения ритма и проводимости (синдром Клерка–Леви–Кристеско, пробежки суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, удлиненный интервал QT), поэтому перед проведением CAR-T-терапии он переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Состояние пациента было тяжелым, обусловлено цитопенией (в гемограмме: гемоглобин 69 г/л, тромбоциты $33 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $0,4 \times 10^9/\text{л}$, представлены лимфоцитами), двусторонней пневмонией. Больной был в ясном сознании, отеков, гипоксемии, гипертермии не было, гемодинамические параметры были стабильными. Регистрировали синусовую аритмию с частотой сокращений сердца 55–115 в минуту. Концентрация креатинина сыворотки – 90 мкмоль/л, концентрации трансaminaз, билирубина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонина I, N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) были в пределах референсных значений. Концентрация прокальцитонина – 0,1 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – 1,4 мг/л, ИЛ-6 – 3 пкг/мл, ферритина – 1667 нг/мл. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 39 с, протромбин по Квику – 82%, активность протеина С – 96%, антитромбина III – 114%, фибриноген – 3,8 г/л.

После назначения антиаритмической терапии лидокаином и β -блокаторами больному проведена лимфодеплеция «флударабин + циклофосфамид» в течение 4 дней, нарушений ритма сердца не было. Спустя 1 сут после лимфодеплеции профилактически подкожно введен тоцилизумаб 8 мг/кг и выполнена трансфузия $0,2 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела аутологичных биспецифических анти-CD19/анти-CD22 CAR-T-лимфоцитов (табл. 1, рис. 2). Количество введенных CAR-T-лимфоцитов составило 20% целевой дозы, учитывая большую опухолевую массу и высокий риск развития СВЦ. Первая неделя после трансфузии CAR-T-лимфоцитов протекала без осложнений, однако спустя 7 дней развился СВЦ 1-й степени, проявлявшийся лихорадкой до $39,7^\circ\text{C}$, тахикардией до 100 уд/мин, головной болью, слабостью, миалгией, увеличением сывороточных концентраций ферритина до 4948 нг/мл, ИЛ-6 – до 2296 пг/мл, СРБ – до 14 мг/л. Обследование не выявило инфекционных осложнений. В связи с лихорадкой и увеличением концентрации ИЛ-6 до 7280 пг/мл на 8-й день после трансфузии CAR-T-клеток внутривенно введен тоцилизумаб 8 мг/кг, однако состояние больного продолжало ухудшаться. На 9-й день после трансфузии CAR-T-лимфоцитов появилась гипотензия до 80/50 мм рт. ст., для коррекции которой потребовалось увеличение объема инфузий до 5000 мл/сут. На следующий день развились шок и полиорганная дисфункция: лихорадка $40,5^\circ\text{C}$, артериальная гипотензия 68/32 мм рт. ст., потребовавшая для коррекции артериального давления введения норадrenalина со скоростью 0,6 мкг/кг/мин, повышение концентрации лактата артериальной крови до 5,9 ммоль/л, острое повреждение почек – ОПП (анурия, креатинин 218 мкмоль/л, гиперкалиемия 6,1 ммоль/л), печеночная дисфункция (аланинаминотрансфераза 169 ед/л, аспаратаминотрансфераза 2556 ед/л, аммиак 133,5 мкг/л, асцит), коагулопатия

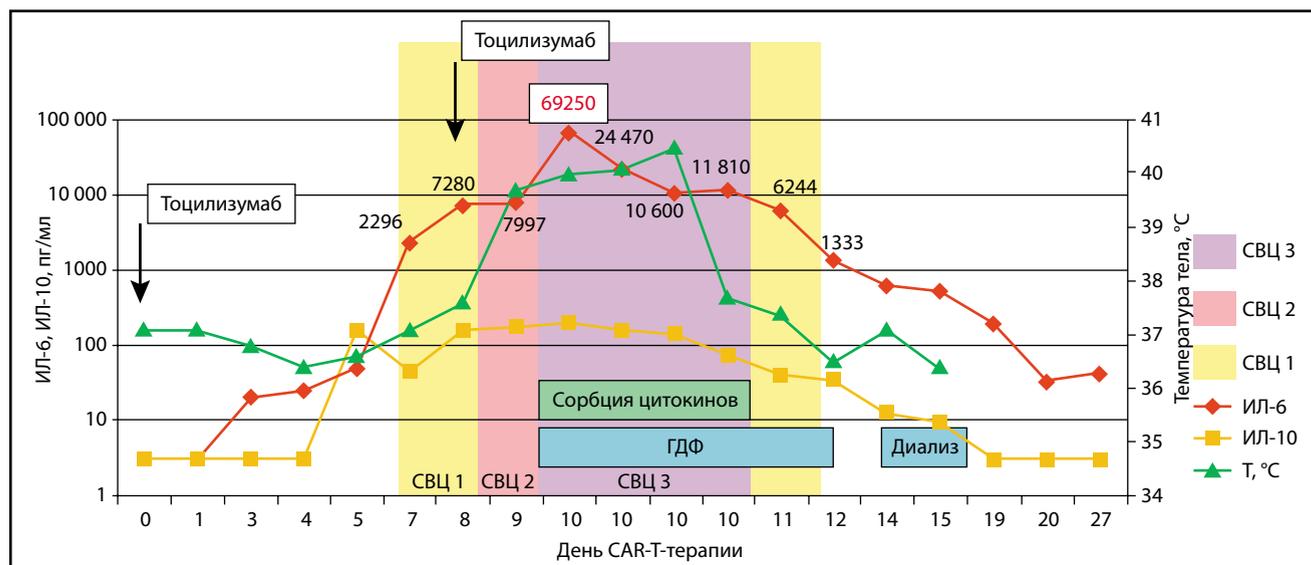


Рис. 2. Динамика клинических и лабораторных проявлений СВЦ после инфузии CAR-T-лимфоцитов.
Fig. 2. Dynamics of clinical and laboratory manifestations of CRS after infusion of CAR-T-lymphocytes.

(АЧТВ 115 с, фибриноген 0,7 г/л, протромбин по Квику 30%, антитромбин III 47%, протеин С 15%), повреждение миокарда (концентрация тропонина I 0,75 нг/мл, развитие синдрома слабости синусового узла), повышение миоглобина сыворотки до 2479 мкг/л, гипонатриемия 122 ммоль/л. Концентрация ИЛ-6 составила 69 250 пг/мл, ферритина – 97 697 нг/мл, СРБ – 49 мг/л.

Помимо СВЦ у больного были признаки синдрома лизиса опухоли (мочевая кислота 770 ммоль/л, ЛДГ 16800 Ед/л). Острой дыхательной недостаточности, признаков нейротоксичности не было, сохранялась панцитопения (гемоглобин 53 г/л, тромбоциты 18×10^9 /л, лейкоциты $0,4 \times 10^9$ /л). Эти проявления расценены как СВЦ 3-й степени [4]. В то же время с учетом схожести картины сепсиса и СВЦ проводилась противомикробная терапия. Выполнялась заместительная терапия компонентами крови (криопреципитатом, свежемороженой плазмой, концентратом тромбоцитов). Катетеризована бедренная артерия, по данным транспульмональной термодилуции индекс общего периферического сосудистого сопротивления уменьшен до $595 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5} / \text{м}^2$, сердечный индекс увеличен до $9,3 \text{ л/мин/м}^2$.

Учитывая шок, метаболические нарушения, ОПП, начала высокообъемная вено-венозная гемодиализация (ГДФ), проведение которой в течение 2 ч не улучшило состояние больного. Принято решение об экстракорпоральной сорбции цитокинов. Поскольку проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ) планировалось на более длительный срок, чем сорбция цитокинов, а, кроме того, скорость кровотока для высокообъемной ГДФ значительно больше, чем требуется для сорбции, использовано 2 независимых экстракорпоральных контура. ГДФ осуществлялась аппаратом 5008 (Fresenius Medical Care) через перфузионный катетер диаметром 12 Fr, скорость кровотока составляла 400 мл/мин. Для проведения сорбции в контур диализного аппарата 5008 в линию забора крови до гемофильтра подключен аппарат MultiFiltrate (Fresenius Medical Care), в контур которого подключена колонка для сорбции цитокинов «Эфферон ЦТ» (ООО «Нанолек», Россия), скорость кровотока в этом контуре 100 мл/мин. Возврат крови после гемосорбции осуществлялся в контур после гемофильтра перед воздушной ловушкой (рис. 3). Учитывая гипокоагуляцию, повышенную

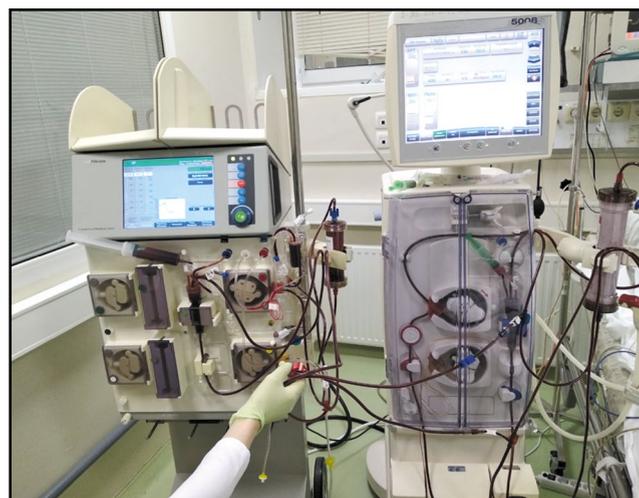


Рис. 3. Подключение гемофильтра и сорбционной колонки «Эфферон ЦТ» на двух аппаратах.
Fig. 3. Connecting a hemofilter and a sorption apparatus "Efferon CT" with two devices.

кровоточивость из мест пункции, экстракорпоральная детоксикация проводилась без антикоагулянтов. Однако спустя 2 ч после начала процедуры отмечены начальные признаки тромбирования в контуре колонки для сорбции цитокинов, в связи с чем начато введение в этот контур нефракционированного гепарина в дозе 300 МЕ/ч, в контур ГДФ антикоагулянты не добавляли. Сорбцию цитокинов проводили в течение 9 ч на одной колонке, ГДФ выполняли в течение 24 ч. В результате сорбции цитокинов в сочетании с ГДФ достигнута нормализация артериального давления, инфузия норадреналина прекращена через 2 ч после начала, а к окончанию процедуры снизилась концентрация лактата артериальной крови до 2,2 ммоль/л, температура тела – до $37,7^\circ\text{C}$. Через 1 сут после начала сорбции цитокинов сердечный индекс уменьшился до $4,8 \text{ л/мин/м}^2$, нормализовалось периферическое сосудистое сопротивление. Концентрация ИЛ-6 через 4,5 ч от начала процедуры уменьшилась в 7 раз

Таблица 2. Динамика изменений гемограммы и миелограммы после введения CAR-T-лимфоцитов
Table 2. Dynamics of hemogram and myelogram after administration of CAR-T lymphocytes

Время от введения CAR-T-лимфоцитов	Количество				
	бластных клеток в костном мозге, %	лимфоцитов в костном мозге, %	лейкоцитов в гемограмме, $\times 10^9/\text{л}$	T-лимфоцитов в гемограмме, %	CAR-T-лимфоцитов в гемограмме, % T-лимфоцитов
До введения	92	6,8	0,3	–	–
11-й день	0	98,8	2,0	98,8	36,3
14-й день	1	92	0,3	95	54,6
28-й день	7,6	20	0,1	78,1	42
40-й день	1,4	1,4	8,2	2,4	19
54-й день	3,2	2	4,7	2,9	0

и составила 10 600 пкг/мл. В течение последующих 5 дней концентрации воспалительных маркеров продолжали уменьшаться: ИЛ-6 – до 543 пкг/мл, СРБ – до 6,7 мг/л, ферритина – до 16 651 нг/мл (см. табл. 1, рис. 2), что сопровождалось нормализацией функции печени, регрессом геморрагического синдрома, аритмии, уменьшением концентрации тропонина I до 0,14 нг/мл.

На 11-й день после трансфузии CAR-T-лимфоцитов в гемограмме отмечено увеличение количества лейкоцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$, среди которых T-лимфоциты составили 98,8%, а CAR-T-лимфоциты – 36,3% T-лимфоцитов, в миелограмме бластные клетки составили 0%, а лимфоциты – 98,8% (см. рис. 1, б). При иммунофенотипировании лимфоцитов выявлена популяция цитотоксических T-лимфоцитов CD3+CD8+CD16-CD56-, B-лимфоциты и бластная популяция не обнаружены. Однако через 3 дня вновь отмечено уменьшение количества лейкоцитов до $0,33 \times 10^9/\text{л}$ (T-лимфоциты составили 95%, CAR-T-лимфоциты – 55% T-лимфоцитов), а в миелограмме бластные клетки составили 1%, лимфоциты – 92% (табл. 2).

На протяжении последующих 3 нед сохранялась анурия, проводился гемодиализ (ГД). Через 33 дня после трансфузии CAR-T-лимфоцитов восстановилась функция почек. Спустя 1,5 мес после трансфузии CAR-T-клеток в миелограмме бластные клетки составили 1,4%, по данным иммунофенотипического исследования опухолевые клетки не обнаружены, в гемограмме: лейкоциты $8,2 \times 10^9/\text{л}$ (представлены в основном зрелыми формами нейтрофилов; T-лимфоциты составили 2,4%, CAR-T-лимфоциты – 19% T-лимфоцитов), тромбоциты – $114 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 91 г/л. Персистенция CAR-T-лимфоцитов составила 54 дня. Общая длительность агранулоцитоза (с момента рецидива заболевания до восстановления абсолютного значения числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$) составила 6 мес. Период агранулоцитоза после трансфузии CAR-T-клеток – 32 дня. Таким образом, достигнута ремиссия В-ОЛЛ. Спустя 2 мес после трансфузии CAR-T-клеток у больного сохранялась ремиссия, минимальная резидуальная болезнь не выявлялась.

Обсуждение

CAR-T-терапия позволяет добиться успеха в случаях, когда химиотерапия оказывается безуспешной, однако у 47% больных развиваются угрожающие жизни осложнения [12]. Ранняя летальность в ОРИТ у перенесших CAR-T-терапию составляет 6%, 90-дневная летальность – 22,5% [13]. До 27% больных после CAR-T-терапии вследствие СВЦ нуждаются в вазопрессорной терапии [13], 44% – в оксигенотерапии,

13% – в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2]. Риск развития СВЦ зависит от объема опухоли, типа клеточного продукта, поскольку конструкция химерных клеток и технология их производства влияют на способность клеток к пролиферации и на их активность, а также дозы химерных клеток, предшествующей лимфодеплетизирующей химиотерапии, сопутствующей патологии [14]. В приведенном наблюдении у больного был высокий риск развития СВЦ, поскольку имелась большая опухолевая масса. Конструкция химерных клеток также оказывает влияние на сроки развития и продолжительность СВЦ [5]. Медиана времени развития СВЦ после трансфузии CAR-T-клеток II поколения, Yescarta и Kimbria, составила 2–3 дня, медиана продолжительности клинических проявлений – 8 дней [15]. Больному А. выполнено введение биспецифических анти-CD19/анти-CD22 CAR-T-клеток. В I фазе клинического исследования биспецифических CAR-T-клеток СВЦ манифестировал на 5-й день после введения, симптомы сохранялись на протяжении 7 дней, не отмечено СВЦ 3 и 4-й степени [16]. Мы наблюдали развитие СВЦ на 7-й день после трансфузии анти-CD19/анти-CD22 CAR-T-клеток, еще через 3 дня СВЦ достиг 3-й степени.

ОПП при СВЦ чаще всего обусловлено гипоперфузией вследствие гиповолемии и гипотензии. Частота ОПП при СВЦ достигает 19% [17]. До 9% больных нуждаются в проведении ЗПТ [2]. В описываемом клиническом случае развитию ОПП помимо гипоперфузии почек способствовали повышение миоглобина в результате ишемического повреждения во время шока и синдром лизиса опухоли, о чем свидетельствовали гиперурикемия и гиперкалиемию.

Другим органом, вовлеченным в СВЦ, явилась печень. Печеночную коагулопатию, синдром цитолиза, гиперамению можно объяснить воздействием CAR-T-клеток на пораженную лимфоидной опухолью печень.

В различных исследованиях тоцилизумаб в качестве 1-й линии терапии применялся у 27–43% больных с СВЦ [2, 15]. Реверсия симптомов после его назначения происходила в течение 1–3 дней. Повторное введение тоцилизумаба потребовалось у 9–13% больных [2]. В нашем случае введение тоцилизумаба оказалось неэффективным. В подобных ситуациях в качестве терапии «2-й линии» возможно применение ГКС, однако имеются данные, что они могут негативно влиять на активность CAR-T-лимфоцитов и их противоопухолевый эффект [18]. Тем не менее в различных центрах при СВЦ после CART-терапии у 8–23% больных проводили терапию ГКС [2], а в работе китайских исследователей [19] показано, что применение ГКС не влияло на пролиферацию, длительность функционирования CAR-T-клеток и исходы

лечения больных В-ОЛЛ. Мы воздержались от введения ГКС, поскольку у больного при развитии СВЦ отсутствовали признаки нейротоксичности, и эффект в конечном итоге достигнут другими методами лечения.

Принимая во внимание роль гиперцитокинемии в патогенезе СВЦ [6, 7, 20], мы применили у больного экстракорпоральную сорбцию цитокинов. Принцип сорбции заключается в использовании картриджа из биосовместимого материала, представляющего собой сополимер стирола и дивинилбензола, способного неселективно в пространствах большого количества пор адсорбировать молекулы средней молекулярной массы (8–75 кДа), в том числе цитокины, путем «просеивания» через поры и гидрофобных взаимодействий. Размер пор составляет 300–400 мкм, их общая поверхность – более 40 тыс. м², площадь этой поверхности определяет сорбционную емкость. Колонка может использоваться изолированно либо в сочетании с ЗПТ. В качестве антикоагулянтов используют гепарины или цитрат натрия. Скорость кровотока, в зависимости от рекомендаций производителя, варьирует от 150 до 700 мл/мин. Терапевтическое действие подобных колонок заключается в выведении цитокинов из организма и, тем самым, восстановлении нормального соотношения провоспалительных и противовоспалительных молекул [20], причем клиренс цитокинов зависит от их концентрационного градиента: чем выше концентрация цитокинов в крови, тем быстрее они сорбируются [21].

В экспериментах показана эффективность сорбции цитокинов при различных состояниях, сопровождающихся повышением их концентрации в крови, однако результаты клинического применения сорбции цитокинов неоднозначны. В контролируемых рандомизированных клинических исследованиях не установлено влияния этой процедуры на концентрацию цитокинов в крови и на летальность у больных с септическим шоком [8] и кардиохирургическими осложнениями [10], хотя она позволяла уменьшить дозу используемых вазопрессорных препаратов, предотвратить прогрессию полиорганной дисфункции [21].

Впервые об успешном применении сорбции цитокинов при развитии СВЦ после CAR-T-терапии сообщили G. Bottari и соавт. [6]. Они описали больного В-ОЛЛ 14 лет, которому выполнена CAR-T-терапия, осложнившаяся тяжелым СВЦ, что потребовало проведения ИВЛ, вазопрессорной терапии. Больному проведена терапия метилпреднизолоном и сорбция цитокинов с помощью колонки Cytosorb в комбинации с ЗПТ. Тоцилизумаб введен через 6 ч после поступления в ОРИТ, затем на 3 и 4-е сутки начала гемосорбции. В результате отмечено уменьшение сывороточной концентрации ИЛ-6 с 4048 до 248 пг/мл. На 12-й день прекращена ИВЛ, на 19-й день больной выписан из ОРИТ.

K. Stahl и соавт. [7] применили сорбцию цитокинов для лечения СВЦ 4-й степени тяжести после CAR-T-терапии у мужчины 64 лет с рецидивом диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В качестве терапии 1-й линии применили тоцилизумаб. Однако спустя 24 ч развился шок, проводилась вазопрессорная, инотропная терапия, ЗПТ, ИВЛ. Выполнено еще 2 введения тоцилизумаба. Учитывая отсутствие эффекта от проводимого лечения, подключена колонка Cytosorb. После 24 ч процедуры отмечено уменьшение концентрации в крови цитокинов, достигнута стабилизация гемодинамики, успешно завершена ИВЛ.

Мы применили для лечения СВЦ колонку «Эфферон ЦТ». Применение этих колонок с дополнительно иммобилизованным липополисахарид-селективным лигандом было эффективно при лечении больных с септическим шоком [9]. В настоящем наблюдении экстракорпоральная детоксикация и сорбция цитокинов начаты через 4 ч после развития шока. Отмечены нормализация параметров гемодинамики в течение первых часов сорбции цитокинов и быстрое уменьшение сывороточной концентрации ИЛ-6, что можно объяснить изначально высоким ее значением (70 тыс. пг/мл) и более высоким концентрационным градиентом в сравнении с исследованиями других авторов [6, 7]. Причем 7-кратное уменьшение концентрации ИЛ-6 произошло в первые 4,5 ч, а в последующие 4,5 ч проведения сорбции цитокинов концентрация ИЛ-6 существенно не менялась, вероятно, вследствие сатурации мембраны. Состояние больного стабилизировалось в течение суток. В результате CAR-T-терапии достигнута ремиссия основного заболевания, которая сохранялась при сроке наблюдения 2 мес после данной терапии.

Заключение

Таким образом, сорбция цитокинов может служить альтернативным или дополнительным вариантом лечения СВЦ тяжелой степени при проведении CAR-T-терапии, способствующим стабилизации гемодинамики и позволяющим предотвратить дальнейшее прогрессирование синдрома полиорганной дисфункции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа не имела финансовой поддержки. Колонка «Эфферон ЦТ» безвозмездно предоставлена компанией ООО «Нанолек» (Россия).

The paper had no any financial support. The "Efferon CT" column was donated by LLC "Nanolek" (Russia).

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
В-ОЛЛ – острый В-лимфобластный лейкоз
ГД – гемодиализ
ГДФ – гемодиафильтрация
ГКС – глюкокортикостероиды
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин

ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОПП – острое повреждение почек
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
СВЦ – синдром высвобождения цитокинов
СРБ – С-реактивный белок
CAR-T-терапия (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) – терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5. DOI:10.1126/science.aar6711
2. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. DOI:10.1056/nejmoa1709866
3. Gutierrez C, Brown ART, Herr MM, et al. The chimeric antigen receptor-intensive care unit (CAR-ICU) initiative: Surveying intensive care unit practices in the management of CAR T-cell associated toxicities. *J Crit Care*. 2020;58:58-64. DOI:10.1016/j.jcrc.2020.04.008
4. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood and Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
5. Si S, Teachey DT. Spotlight on tocilizumab in the treatment of car-t-cell-induced cytokine release syndrome. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:705-14. DOI:10.2147/TCRM.S223468
6. Bottari G, Merli P, Guzzo I, et al. Multimodal Therapeutic Approach of Cytokine Release Syndrome Developing in a Child Given Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cell Infusion. *Crit Care Explor*. 2020;2(1):e0071. DOI:10.1097/ccx.0000000000000071
7. Stahl K, Schmidt BMW, Hoepfer MM, et al. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. *J Crit Care*. 2020;57:124-9. DOI:10.1016/j.jcrc.2020.02.010
8. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *Plos ONE*. 2017;12(10):e018715. DOI:10.1371/journal.pone.0187015
9. Magomedov MA, Kim TG, Masolitin SV, et al. Use of sorbent based on hypercrosslinked styrene-divinylbenzene copolymer with immobilized LPS-selective ligand in hemoperfusion for treatment of patients with septic shock. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2021;16(6):31-53. DOI:10.15360/1813-9779-2020-6-31-53
10. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care*. 2016;20(1):96. DOI:10.1186/s13054-016-1270-0
11. Al Shareef K, Bakouri M. Cytokine Blood Filtration Responses in COVID-19. *Blood Purif*. 2020;50(2):141-9. DOI:10.1159/000508278
12. Azoulay E, Shimabukuro-Vornhagen A, Darmon M, et al. Critical care management of chimeric antigen receptor T cell-related toxicity be aware and prepared. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(1):20-3. DOI:10.1164/rccm.201810-1945ED
13. Azoulay E, Castro P, Maamar A, et al. Critical Care Management of CAR-T Cell Recipients: The CARTTAS International Study. *Lancet Haematol*. 2021;8(5):e355-64. DOI:10.1016/S2352-3026(21)00060-0
14. Gutierrez C, McEvoy C, Mead E, et al. Management of the critically ill adult chimeric antigen receptor-t cell therapy patient: A critical care perspective. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1402-10. DOI:10.1097/CCM.00000000000003258
15. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-Cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-44. DOI:10.1056/NEJMoa1707447
16. Dai H, Wu Z, Jia H, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):30. DOI:10.1186/s13045-020-00856-8
17. Gupta S, Seethapathy H, Strohbehm IA, et al. Acute Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(1):63-71. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.10.011
18. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra45. DOI:10.1126/scitranslmed.3008226
19. Liu S, Deng B, Yin Z, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2020;10(2):15. DOI:10.1038/s41408-020-0280-y
20. Ankawi G, Xie Y, Yang B, et al. What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns? *Blood Purif*. 2019;48(3):196-202. DOI:10.1159/000500013
21. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, et al. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care*. 2017;21(1):74. DOI:10.1186/s13054-017-1662-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Семейный случай врожденного дискератоza.

Клиническое наблюдение

А.В. Лучкин^{✉1}, Е.А. Михайлова¹, З.Т. Фидарова¹, В.В. Троицкая¹, И.В. Гальцева¹, А.М. Ковригина¹, С.А. Глинкина¹, В.Н. Двирнык¹, Е.В. Райкина², А.В. Павлова², И.А. Демина², Е.Н. Паровичникова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Врожденный дискератоз (ВД) – наследственный синдром недостаточности костномозгового кроветворения, развивающийся вследствие нарушения биологии теломер и сочетающийся с предрасположенностью к опухолевым заболеваниям. Классическими клиническими признаками болезни («кожно-слизистая триада») являются ретикулярная пигментация кожи, дистрофические изменения ногтевых пластин, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. Цель – описать алгоритм диагностики, особенностей клинического течения и выбора терапии семейного случая ВД. Представлено клиническое наблюдение диагностики и лечения членов семьи с впервые выявленным ВД. Данное наблюдение демонстрирует важность всех этапов обследования: от сбора анамнеза и клинической картины до применения высокотехнологичных современных диагностических методов (flow-FISH, NGS). Подчеркивается, что при выявлении ВД у больного показано обследование членов семьи на наличие бессимптомного течения болезни. Высокая частота органной токсичности и развития вторичных неоплазий диктует необходимость индивидуального подхода к лечению каждого больного с этим заболеванием (раннее начало приема андрогенов, своевременное рассмотрение возможности выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток). Знание патогенеза, клинической картины, принципов диагностики и терапии этой нозологии актуальны как для врачей педиатрической практики, так и для гематологов.

Ключевые слова: врожденный дискератоз, теломеры, недостаточность костно-мозгового кроветворения, flow-FISH, вторичные неоплазии, андрогены

Для цитирования: Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Глинкина С.А., Двирнык В.Н., Райкина Е.В., Павлова А.В., Демина И.А., Паровичникова Е.Н. Семейный случай врожденного дискератоza. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 818–825. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200955

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лучкин Антон Владимирович** – врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7 (916) 307-87-71; e-mail: a_luchkin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4400-4711

Михайлова Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-2449-2682

Фидарова Залина Таймуразовна – канд. мед. наук, зав. отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-0934-6094

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе, зав. отделением высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8490-6066

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1082-8659

Глинкина Светлана Александровна – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7321-1728

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-9877-0796

Райкина Елена Владиславовна – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-7634-2053

Павлова Анна Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-3974-5662

✉ **Anton V. Luchkin.** E-mail: a_luchkin@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4400-4711

Elena A. Mikhailova. ORCID: 0000-0002-2449-2682

Zalina T. Fidarova. ORCID: 0000-0003-0934-6094

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Svetlana A. Glinkina. ORCID: 0000-0002-7321-1728

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Elena V. Raykina. ORCID: 0000-0002-7634-2053

Anna V. Pavlova. ORCID: 0000-0002-3974-5662

A case report of familial dyskeratosis congenital. Case report

Anton V. Luchkin^{✉1}, Elena A. Mikhailova¹, Zalina T. Fidarova¹, Vera V. Troitskaya¹, Irina V. Galtseva¹, Alla M. Kovrigina¹, Svetlana A. Glinkina¹, Valentina N. Dvirnyk¹, Elena V. Raykina², Anna V. Pavlova², Irina A. Demina², Elena N. Parovichnikova¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Dyskeratosis congenita (DC) is a hereditary syndrome of bone marrow failure, which develops because of telomeres' defects and combines with cancer predisposition. Its classical clinical features are skin pigmentation, nail dystrophy, oral leukoplakia ("skin-mucosa triad"). The goal is to describe the algorithm of diagnosis, clinical specificities of DC and specific treatment for cases of DC in one family. The present report includes descriptions of diagnosis and treatment of family members diagnosed for the first time as having a DC. The report shows an importance of all diagnostic stages: from a medical history and clinical picture to an application of modern high-tech diagnostic methods (flow-FISH, NGS). The report underlines an importance of diagnosis of all family members for excluding an asymptomatic form after a case of DC has been already detected in that family. A high frequency of a toxicity and secondary neoplasia makes it necessary to realize an individual approach at treatment of each patient with DC (the earliest start of androgen treatment, prompt decision of implementation of allogenic hematopoietic stem cell transplantation). The knowledge of pathogenesis, clinical features and principles of diagnosis and therapy of this disease is relevant to pediatricians and hematologists.

Keywords: dyskeratosis congenita, telomeres, bone marrow failure, flow-FISH, secondary neoplasia, androgens

For citation: Luchkin AV, Mikhailova EA, Fidarova ZT, Troitskaya VV, Galtseva IV, Kovrigina AM, Glinkina SA, Dvirnyk VN, Raykina EV, Pavlova AV, Demina IA, Parovichnikova EN. A case report of familial dyskeratosis congenital. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (7): 818–825. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200955

Введение

В основе патогенеза врожденного дискератоза (ВД) лежат нарушения биологии теломер. Фермент теломеразы, а также другие белковые структуры, такие как шелтеринный комплекс, CST-комплекс, белки TERC и RTEL1, обеспечивают поддержание нормальной длины теломер. Соматические мутации в генах перечисленных белковых структур ведут к развитию редкого заболевания – ВД [1].

ВД – наследственный синдром недостаточности костномозгового кроветворения, развивающийся вследствие нарушения биологии теломер и сочетающийся с предрасположенностью к опухолевым заболеваниям. В отличие от других конституциональных анемий, таких как анемия Фанкони, анемия Даймонда–Блекфана, синдром Швахмана–Даймонда, диагноз ВД часто устанавливается в юношеском и зрелом возрасте [2, 3].

Чаще болезнь встречается у мужчин. Истинная заболеваемость неизвестна и составляет приблизительно 1:1 млн в год [4]. В Российской Федерации отсутствует регистр ВД, и в отечественной литературе описаны лишь единичные наблюдения за течением болезни [5–7].

Классическими клиническими признаками болезни, или «кожно-слизистой триадой», являются: ретикулярная пигментация кожи, дистрофические изменения ногтевых пластин, лейкоплакия слизистой оболочки полости рта. Дополнительно встречаются аномалии развития глаз, слезотечение, раннее поседение, выпадение волос, гипергидроз, низкорослость, аномалии развития центральной нервной системы (церебральная гипоплазия, гипоплазия мозжечка, микроцефалия), задержка внутриутробного развития, отставание в

умственном развитии, патология желудочно-кишечного тракта (зубов, стриктуры пищевода, язвы, мальабсорбция), мочевыделительной системы (стриктуры мочеочника, фимоз) [8–10]. Больные с ВД имеют высокий риск развития фиброза легких и печени, что является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности (до 20%) [11–13].

Отдельно выделяют такие формы болезни, как синдром Хойераала–Хрейдассона, Revesz-синдром, Coats-plus-синдром. В отличие от «классического» ВД перечисленные варианты ВД характеризуются ранним появлением симптоматики, чаще с первых лет жизни, прогрессирующим течением костномозговой недостаточности и частыми врожденными аномалиями развития систем органов [14–16].

Семейные случаи течения ВД выявляются редко в связи с различными вариантами манифестации болезни и различной степенью выраженности симптоматики (длительное субклинические течение) у разных членов семьи. Частота встречаемости семейного ВД на сегодняшний день не установлена.

Лабораторная диагностика

Ключевой задачей дифференциальной диагностики ВД с другими заболеваниями, протекающими с костномозговой недостаточностью (идиопатическая апластическая анемия – АА, миелодиспластические синдромы – МДС, тяжелая врожденная нейтропения, другие формы конституциональных АА), является определение длины теломер и проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления специфических мутаций.

Основными методами, применяемыми для измерения длины теломер, являются: анализ терминальных рестрик-

Демина Ирина Андреевна – канд. биол. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаб. клеточной иммунологии и иммуногенеза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-4317-2094

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. отделением химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Irina A. Demina. ORCID: 0000-0002-4317-2094

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

ционных фрагментов Саузерн-блотом (TERF), комбинация флуоресцентной *in situ* гибридизации и проточной цитофлуориметрии (Flow-FISH) и варианты количественной полимеразной цепной реакции – ПЦР (qPCR). Наиболее точным и воспроизводимым методом в диагностике ВД является flow-FISH, чувствительность и специфичность которого превышают 90% [17–19].

Другую важную роль в диагностике ВД играет проведение молекулярно-генетического исследования с применением как секвенирования по Сэнгеру (для обнаружения мутаций в наиболее часто вовлеченных генах), так и с использованием современной технологии Next Generation Sequencing, NGS. На сегодняшний день описаны мутации 13 генов, участвующих в развитии болезни. Наиболее часто встречаются мутации генов: *DKC1* – в 25%, *TNF2* – в 12%, *TERC* – в 5%, *TERT* – в 5%, *USB1* – в 2%, *RTEL* – в 2%. Мутации остальных генов (*CTC1*, *NOLA2*, *NOLA3*, *WRAP 53*, *TPP1*) встречаются не более чем в 1% случаев ВД [17]. Наследование может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или X-сцепленным. У значительной части больных мутации возникают *de novo*. Установлено, что мутации *de novo* генов *DKC1* и *TNF2* обуславливают яркую клиническую манифестацию ВД, тогда как мутации гена *TERT* редко вызывают развитие болезни в I поколении. Спонтанные мутации гена *TERC* при заболевании в I поколении не описаны [20].

Целесообразно использовать комплексный подход в диагностике заболевания. В первую очередь, диагноз устанавливается на основании характерной клинико-лабораторной картины после исключения других заболеваний, протекающих с костномозговой недостаточностью. Так, мутации генов *TERC* и *TERT* встречаются в ряде случаев идиопатической АА и МДС, часто выявляются при идиопатическом фиброзе легких и печени [21–24].

Клональная эволюция и развитие вторичных опухолей

Значительное укорочение теломер неизбежно ведет к нестабильности генетического материала и, как следствие, к быстрому накоплению множества мутаций в клетках кроветворной системы, эпителиальных тканей и др. В условиях недостаточной проапоптотической активности возникает высокий риск развития опухолевых клонов и вторичных неоплазий, частота которых закономерно увеличивается с возрастом, длительностью заболевания, а также после выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (аллоТГСК) [3, 25]. В исследовании NCI совокупная заболеваемость раком составила 53% к 44 годам. При анализе литературы более 500 случаев ВД получены аналогичные результаты: 38% больных развили вторичные неоплазии к 50 годам, 65% – к 68 годам [25]. В структуре солидных опухолей преобладает плоскоклеточный рак головы и шеи, составляющий до 40% всех форм злокачественных новообразований у больных с ВД. В 2 раза реже диагностируются аноректальный рак, рак желудка, языка, легких. Частым событием является развитие опухолевых заболеваний кожи [3, 25].

Основным гематологическим клональным процессом является развитие МДС, на долю которого приходится до 40% всех вторичных неоплазий. В более продолжительных исследованиях растет и частота развития острого миелоидного лейкоза – ОМЛ (до 18%). Этот факт отражает эволюцию заболевания: ВД → МДС → ОМЛ. Из других гематологических опухолей преобладают лимфома Ходжкина, различные типы неходжкинских лимфом [3, 25].

Лечение

Нетрансплантационные подходы к терапии ВД направлены на стабилизацию состояния, замедление темпов прогрессирования болезни, контроль возможного развития клональных осложнений.

В исследовании Национального института здоровья США в 2009 г. *in vitro* показана возможность влияния андрогенов на увеличение активности теломеразы за счет усиления экспрессии *TERT* в лимфоцитах периферической крови. Также в лабораторной модели увеличивалась ферментативная теломеразная активность в CD34+ клетках костного мозга. Интересен факт восстановления активности теломеразы до нормальных значений при применении андрогенов в клетках как без мутаций, так и с гетерозиготными мутациями генов теломеразного комплекса (*TERT*) [26]. В крупном исследовании D. Townsley и соавт. показано успешное применение даназола (800 мг/сут в течение 2 лет) в группе из 27 взрослых больных с ВД (медиана возраста 41 год [17–66]). Гематологический ответ имели 79% исследуемых, по крайней мере по одному ростку кроветворения уже к 3-му месяцу терапии, к 24-му месяцу – 83%. У 3 больных, несмотря на лечение, отмечалась прогрессия заболевания (аплазия костного мозга, легочный фиброз, портальная гипертензия), у 2 – клональная эволюция [27]. На группе молодых больных (медиана возраста 16 лет [1,5–69]) показано успешное применение оксиметолона, флюоксиместерона и нандролона с ответом в 70% случаев, в большинстве – с полной независимостью от трансфузий компонентов крови [28]. Все больные, получающие андрогены, должны тщательно контролироваться на предмет развития нарушения холестеринового и триглицеридового обмена, сохранности функции печени.

Применение протоколов лечения, используемых в терапии идиопатической АА (иммуносупрессивная терапия – антиtimoцитарный глобулин, циклоспорин; агонисты тромбоцитиновых рецепторов), а также глюкокортикостероидов и ростовых факторов не показало эффективности у больных с ВД [29–32]. Нецелевое назначение указанных препаратов ведет к потере времени в лечении больных, а также может усугублять течение осложнений и сопутствующей патологии (инфекционные процессы, в том числе инвазивные микозы; сахарный диабет; артериальная гипертензия и пр.).

АллоТГСК – единственный метод лечения, способный полностью восстановить нормальное кроветворение при ВД. При анализе результатов аллоТГСК у больных с ВД (медиана возраста 5,8 года [0–33]) исследовательские группы EBMT и EWOG показали 5-летнюю общую выживаемость 59%. К 10-летнему периоду наблюдения после ТГСК выживают около 30% больных [33]. Высокая органная токсичность (прогрессия фиброза легких, цирроз печени, веноокклюзионная болезнь), с одной стороны, и высокий риск осложнений в процессе выполнения трансплантации (несостоятельность трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», инфекционные процессы), с другой, заставляют тщательно подходить к отбору кандидатов на выполнение аллоТГСК и диктуют необходимость дальнейшей оптимизации режимов предтрансплантационного кондиционирования. Так, возраст младше 20 лет и наличие полностью совместимого донора существенно повышают шансы на успешное выполнение процедуры. Важно раннее принятие решения о выполнении аллоТГСК, т.е. до прогрессии органной недостаточности (легочный фиброз, фиброз печени) и развития вторичных опухолей. Схемы предтрансплантационной химиотерапии с использованием протоколов пони-



Рис. 1. Ретикулярная пигментация кожи нижних конечностей у Б-1.

Fig. 1. Reticular pigmentation on P-1's skin of lower extremities.

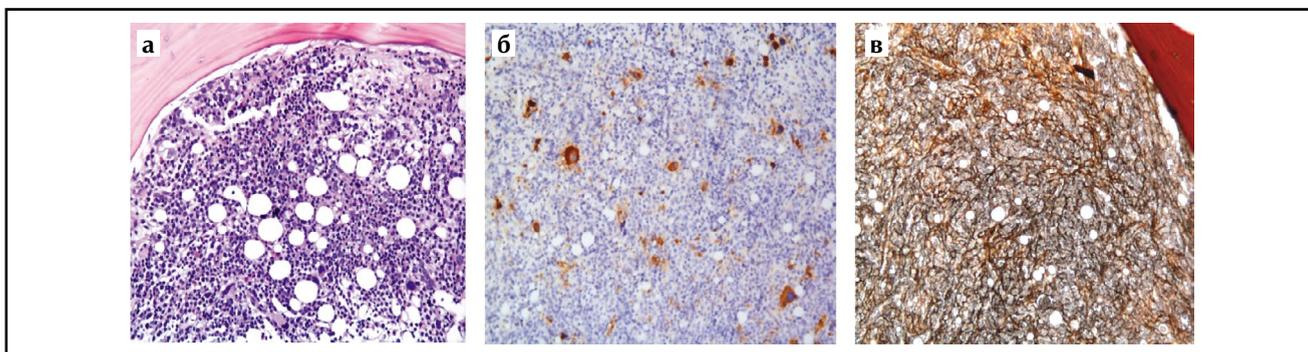


Рис. 2. Гистологическое, иммуногистохимическое и гистохимическое исследования трепанобиоптата костного мозга Б-1: а – трепанобиоптат костного мозга; в широких костномозговых полостях – гиперклеточный костный мозг с расширением эритроидного ростка с дизэритропоэзом, омоложением гранулоцитарного ростка. Окраска гематоксилином и эозином; ув. 200; б – реакция с антителами к CD42b. Увеличено количество небольших мегакариоцитов с монолобулярными ядрами, микроформ = признаки дисмегакариоцитопоза. Иммуноферментный метод; ув. 200; в – степень фиброза стромы костного мозга составляет MF 2 с участками MF-3. Окраска по Гомори; ув. 200.

Fig. 2. Histochemistry, immunohistochemistry and histochemistry of P-1's bone marrow trephine biopsy: a – bone marrow trephine biopsy. In wide bone marrow cavities is a hypercellular bone marrow, the growth of erythroid lineage with dyserythropoiesis, a rejuvenation of granulocyte lineage cells. Hematoxylin and eosin stain; $\times 200$; b – reaction with anti-CD42b antibodies. An increased number of small megakaryocytes with monolobular nuclei, microforms = the features of dysmegakaryocytopenia. enzyme-linked immunosorbent assay; $\times 200$; c – the degree of fibrosis of stroma is MF 2 with sites of MF-3 according to the European Consensus on grading. Gomori's stain; $\times 200$.

женной интенсивности с включением флударабина позволяют добиться значительно лучших результатов за счет снижения органной токсичности. Еще одной проблемой, затрагивающей группу больных после ТГСК, является резкое увеличение вероятности развития вторичных опухолей. Таким больным необходим пожизненный мониторинг как состояния функции внутренних органов, так и возможного развития новых неоплазий [3, 33, 34].

В связи с редкостью этой патологии и сложностями в диагностике и выборе терапевтической тактики приводим клинический разбор семейного случая ВД.

Клиническое наблюдение

Мужчина 52 лет, отец семьи, больной 1 (Б-1) – пробанд, обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии» летом 2020 г. с жалобами на общую слабость, шум в ушах, одышку и кожно-слизистую кровоточивость по петехиальному типу.

При изучении анамнеза болезни выяснилось, что в 2013 г. ему установлен диагноз «Апластический синдром, развившийся на фоне приема тиреостатиков – тиамазола». После отмены тиамазола и выполнения тиреоидэктомии с 2014 по 2020 г. в анализах крови отмечалась стабилизация показателей: концентрация гемоглобина (Hb) – 100–120 г/л, количество тромбоцитов (PLT) – 80–100 $\times 10^9$ /л, лейкоцитов (WBC) – 3,5–4,0 $\times 10^9$ /л, полная независимость от трансфузий компонентов донорской крови. К лету 2020 г. у пациента отмечена резкая прогрессия цитопенического синдрома с трансфузионной зависимостью. При осмотре обращала на себя внимание ретикулярная пигментация кожи нижних и верхних конечностей, поперечная исчерченность ногтевых пластин на пальцах рук (**рис. 1**). В анализе крови выявлена панцитопения: Hb – 86 г/л, PLT – 10 $\times 10^9$ /л, WBC – 1,3 $\times 10^9$ /л, абсолютное количество нейтрофилов (АКН) – 0,24 $\times 10^9$ /л, абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) – 0,9 $\times 10^9$ /л, ретикулоциты – 0,3%. В аспирате костного мозга – 0,4%

бластных клеток, относительный лимфоцитоз (лимфоциты – 44%), отсутствие мегакариоцитов, признаки дизэритропоэза. При сравнении двух гистологических образцов трепано-биоптата (2013 и 2020 г.) отмечался переход от аплазии костного мозга к формированию субстрата МДС: гиперклеточный костный мозг, признаки дизэритропоэза и дисмегакариоцитопоза. Выявлен выраженный фиброз стромы при окраске по Гомори. При проведении иммуногистохимического исследования обнаружены единичные позитивные клетки CD34+; мелкие мегакариоциты CD45b+ с монобуллярным ядром, микроформы, что также относится к признакам дисмегакариоцитопоза (рис. 2). Методом flow-FISH определялось снижение относительной длины теломер до 6,2 (референсные значения 8,0–12,6 для пациентов старше 21 года). При проведении молекулярно-генетического исследования обнаружена точечная гетерозиготная мутация гена *TERC* (n.99T>C). По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлен двухсторонний легочный фиброз. Дополнительные результаты диагностики больного Б-1 приведены в табл. 1. На основании обследо-



Рис. 3. Ретикулярная пигментация кожи шеи и лейкоплакия полости рта у Б-2.
Fig. 3. Reticular pigmentation on P-2's skin of neck and oral leukoplakia.

вания установлен диагноз: ВД, трансформация в МДС, протекающий с фиброзом стромы; легочный фиброз. Начата терапия даназолом в суточной дозе 800 мг. К 7-му месяцу от установки диагноза констатирована прогрессия болезни в МДС с избытком бластов-2 (бластные клетки 14,5%). Спустя 2 мес больной скончался в результате прогрессии болезни и тяжелых инфекционных осложнений.

В июне 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» обратилась больная – 2 (Б-2) 23 лет – дочь Б-1, которая проходила обследование по поводу длительно сохраняющейся глубокой трехростковой цитопении. С 2018 г. больной проводился дифференциальный диагноз между идиопатической АА и МДС. Симптоматически выполняли трансфузии компонентов крови. При осмотре больной обращали на себя внимание ретикулярная пигментация кожи шеи и передней стенки грудной клетки, очаговая алопеция, раннее поседение волос. При осмотре слизистой оболочки полости рта обнаружены очаги лейкоплакии и длительно незаживающие язвенные дефекты (рис. 3). В гемограмме определялась анемия (Hb – 73 г/л, ретикулоциты – 1,8%), тромбоцитопения (PLT – 29×10^9 /л), лейкоцитопения/нейтропения (WBC – $2,25 \times 10^9$ /л, АКН – $0,68 \times 10^9$ /л, АКЛ – $1,3 \times 10^9$ /л). При изучении аспирата и трепанобиоптата костного мозга – морфологическая картина характеризует аплазию кроветворной ткани. Методом flow-FISH показано укорочение длины теломер (относительная длина составила 5,5). При проведении молекулярно-генетического исследования выявлены две гетерозиготные точечные мутации гена *TERC* (n.99T>C; наследование от отца) и *TERT* (c.2773C>G; наследование от матери, что доказано впоследствии). Дополнительные данные обследования Б-2 приведены в табл. 1. Установлен диагноз ВД. Больной предложено два варианта терапии: выполнение аллотГСК и прием даназола. От проведения обоих вариантов лечения она отказалась.

Проведено обследование остальных членов семьи. Известно, что вторая дочь (Б-3), 25 лет, при отсутствии клинической картины ВД имеет умеренную цитопению в течение последних 2 лет (Hb – 118 г/л, PLT – 68×10^9 /л, WBC – $2,2 \times 10^9$ /л). При гистологическом исследовании ее трепано-биоптата выявлена гипоплазия костного мозга. Исследо-

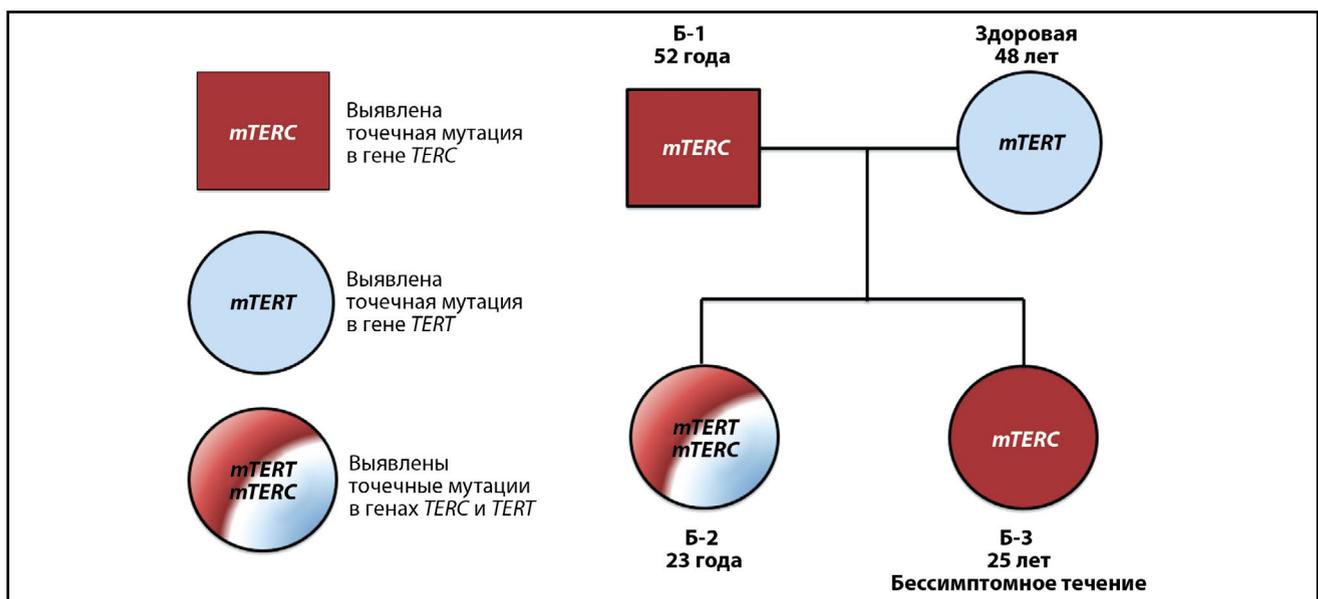


Рис. 4. Выявленные мутации генов, отвечающих за развитие ВД у членов семьи.
Fig. 4. The identified mutations in members of the family, which are responsible for occurrence of dyskeratosis congenita (DC).

вание у нее относительной длины теломер выявило укорочение до 7,3, при молекулярно-генетическом исследовании обнаружена гетерозиготная мутация гена *TERC* (n.99T>C), которую наблюдаемая унаследовала от отца (Б-1). Б-3 также установлен диагноз ВД. От прохождения дальнейшего обследования и лечения больная также отказалась.

Супруга Б-1, мать Б-2 и Б-3, 48 лет, клинически здорова. Отклонений в анализах крови нет. При проведении расширенного обследования обнаружено укорочение относительной длины теломер до 5,1, выявлена гетерозиготная мутация гена *TERC* (с.2773C>G), которую унаследовала младшая дочь (Б-2).

В изложенном клиническом наблюдении продемонстрирована сложность диагностики и выбора методов лечения семейного случая ВД. В одной семье могут выявляться

несколько мутаций, характерных для развития болезни, а также их сочетание (рис. 4). Обнаружение определенной мутации (Б-1, Б-3) или их сочетание (Б-2) определяет тяжесть течения болезни (степень цитопении, скорость прогрессирования).

Обсуждение

Следует отметить, что ВД не является изолированной проблемой педиатров. Все больше случаев конституциональных форм АА идентифицируется в юношеском и зрелом возрасте в силу развития новых методов исследования, внедряемых в диагностику синдромов, протекающих с костномозговой недостаточностью. Вместе с внедрением новых программ лечения увеличивается и продолжитель-

Таблица 1. Данные лабораторных и инструментальных исследований Б-1, Б-2, Б-3 и матери Б-2 и Б-3

Table 1. Laboratory and instrumental data of patients' investigations (P-1, P-2, P-3 and female patients' mother – P-2 and P-3)

Показатель	Б-1, 52 года	Б-2, 23 года	Б-3, 25 лет	Здорова, 48 лет	Референсные значения
Гемограмма					
Нб, г/л	86	73	118	128	130–160
PLT, $\times 10^9$ /л	10	29	68	256	180–320
WBC, $\times 10^9$ /л	1,3	2,2	2,2	5,4	4–10
АКН, $\times 10^9$ /л	0,2	0,7	0,9	2,7	2,0–5,5
АКЛ, $\times 10^9$ /л	0,9	1,3	1,1	2,3	1,2–3,0
Ретикулоциты, %	0,3	1,8	1,4	–	0,2–1,2
Миелограмма					
Бластные клетки, %	0,4	1,2	0,8	–	0,2–1,7
Лимфоциты, %	44	41	10	–	4,3–13,7
Гранулоциты, %	33	33	51	–	52,8–68,8
Мегакариоциты	Не обнаружены	Не обнаружены	Снижены	–	Нормальное кол-во
Эритрокариоциты, %	15	42	33	–	14,6–26,6
Признаки дизэритропоэза	Есть	Есть	Нет	–	Нет
Стандартная цитогенетика	Нет митозов	46,XX[30]	46,XX[20]	–	46,XX/XY[20]
FISH -7, +8, EVI, del5q	Не выявлено	Не выявлено	Не выявлено	–	Нет
ДЭБ-тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	–	Отрицательный
T-/B-клеточная клональность в костном мозге	Не выявлена	Не выявлена	Не выявлена	–	Не выявлена
ПНГ-клон	Не выявлен	Не выявлен	Не выявлен	–	Не выявлен
Трепанобиопсия	Дисплазия, фиброз стромы	Аплазия	Гипоплазия	–	Нормоклеточный костный мозг
Относительная длина теломер (flow-FISH)	6,2	5,5	7,3	5,1	8,0–12,6
Генотип	<i>TERC</i> : ncEx 1, n.99T>C, гетерозигота	<i>TERC</i> : Ex 11, с.2773C>G p.(His925Asp), гетерозигота <i>TERC</i> : ncEx 1, n.99T>C, гетерозигота	<i>TERC</i> : ncEx 1, n.99T>C, гетерозигота	<i>TERC</i> : Ex 11, с.2773C>G p.(His925Asp), гетерозигота	–
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	Диффузные изменения паренхимы печени	Норма	Норма	–	Норма
КТ органов грудной клетки	Двусторонний фиброз легких	Норма	Норма	–	Норма

Примечание. ДЭБ – дизэритропоэз, ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

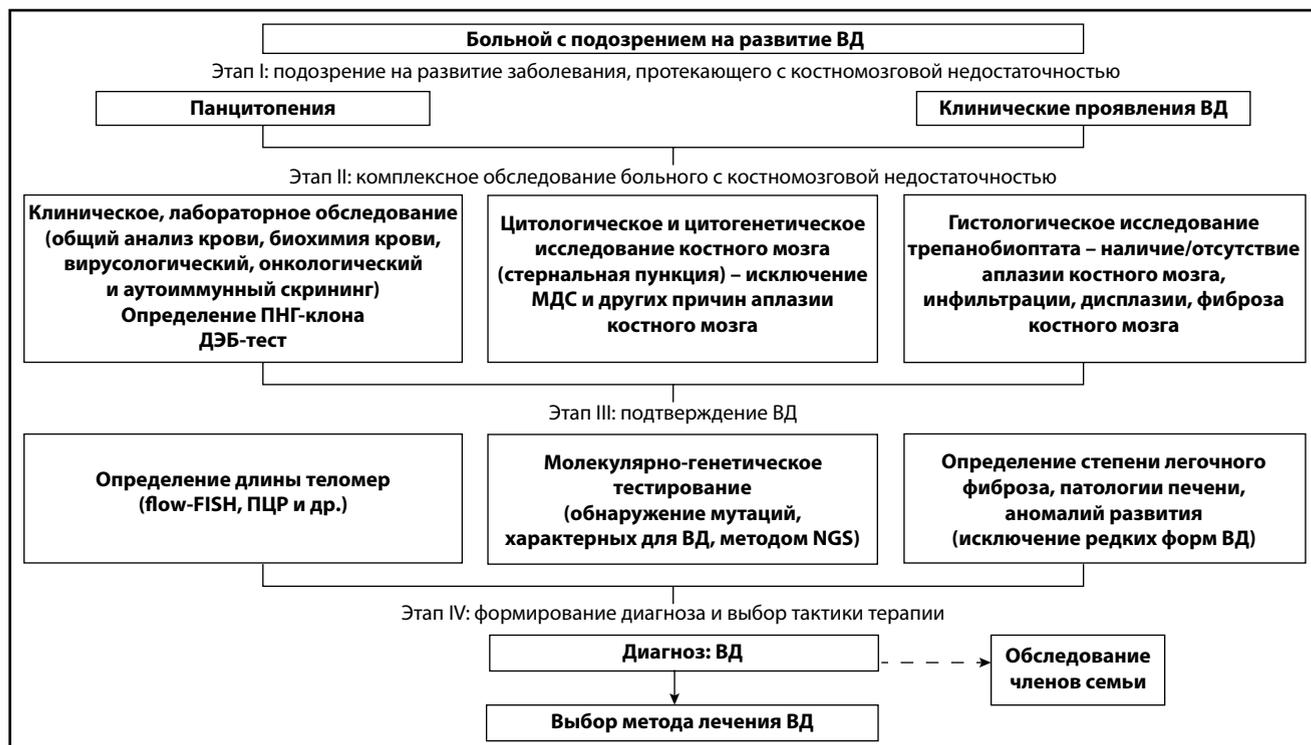


Рис. 5. Алгоритм диагностики больных с подозрением на ВД.

Fig. 5. The algorithm of patient's examination with a possible DC.

ность жизни молодых пациентов, которые могут быть переданы во взрослую практику на одном из этапов терапии.

На рис. 5 представлен алгоритм диагностики обследования больных с целью исключения/подтверждения наличия врожденной формы костно-мозговой недостаточности, в частности ВД.

Сбор анамнеза (болезни и семейного) и уточнение особенностей клинической картины по сей день остаются основными инструментами врача-гематолога, позволяющими заподозрить наличие конституциональной АА, в том числе ВД. В комплексной диагностике необходимо использовать современные цитофлуориметрические (flow-FISH) и молекулярные (секвенирование) методы. Необходим пожизненный мониторинг за возможным развитием вторичных неоплазий, клональной эволюции заболевания и органной недостаточности у таких пациентов.

После диагностирования ВД у больного показано обследование членов семьи с целью выявления как скрытого течения заболевания, так и обнаружения мутаций в генах шелтерин-теломеразного комплекса у здоровых родствен-

ников, что в дальнейшем позволит проводить медико-генетическое консультирование.

Заключение

Выполнение аллотГСК позволяет достичь ремиссии заболевания у определенной группы больных. В то же время этот метод лечения сопряжен со значительными рисками развития органной токсичности, осложнений процедуры и вторичных опухолей. Вопрос о проведении ТГСК должен рассматриваться с учетом возраста пациента, коморбидности, наличия HLA-идентичных доноров. Альтернативным методом лечения является назначение андрогенов, что позволяет достичь гематологического ответа более чем в 70% случаев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АА – апластическая анемия
 АКЛ – абсолютное число лимфоцитов
 АКН – абсолютное число нейтрофилов
 АллотГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
 Б – больной

ВД – врожденный дискератоз
 МДС – миелодиспластический синдром
 Hb – гемоглобин
 PLT – тромбоциты
 WBC – лейкоциты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Карпова Н.С., Абдулкадыров К.М., Селиванов Е.А., Балашова В.А. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гематологических и онкологических заболеваний. *Рос. биомед. журн.* 2012;13(1):38-57 [Karpova NS, Abdulkadyrov KM, Selivanov EA, Balashova VA. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hematologic and oncology diseases. *Russian biomedical journal.* 2012;13(1):38-57 (in Russian)].
- Hashmi SK, Allen C, Klaassen R, et al. Comparative analysis of Shwachman-Diamond syndrome to other inherited bone marrow failure syndromes and genotype-phenotype correlation. *Clinical genetics.* 2011;79(5):448-58. DOI:10.1111/j.1399-0004.2010.01468.x
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018;103(1):30. DOI:10.3324/haematol.2017.178111
- Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol.* 2000;110(4):768-79. DOI:10.1046/j.1365-2141.2000.02109.x
- Ершов Н.М., Овсянникова Г.С., Хачатрян Л.А., и др. Врожденный дискератоз: анализ клинических случаев. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2014;93(6):90-5 [Ershov NM, Ovsyannikova GS, Khachatryan LA, et al. Congenital dyskeratosis: analysis of clinical cases. *Pediatriya. Zhurnal im. GN Speranskogo.* 2014;93(6):90-5 (in Russian)].
- Емельянова Т.А., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А., и др. Врожденный дискератоз: клиническое наблюдение. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2018;(2):44-8 [Emelianova TA, Khmelevskaya IG, Minenkova TA, et al. Congenital dyskeratosis: clinical observation. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2018;(2):44-8 (in Russian)]. DOI:10.21626/vestnik/2018-2/07
- Нечаевских В.И., Зинина Е.Е., Попова Н.Б. Врожденный дискератоз: клиническое наблюдение. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* 2018;4 [Nechaevsky VI, Zinina EE, Popova NB. Congenital dyskeratosis: a clinical case. *Ugra health care: experience and innovations.* 2018;4 (in Russian)].
- Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis congenital. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):215-31. DOI:10.1016/j.hoc.2009.01.003
- Armanios MY, Chen JLL, Cogan JD, et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *New Engl J Med.* 2007;356(13):1317-26. DOI:10.1056/NEJMoa066157
- Nishio N, Kojima S. Recent progress in dyskeratosis congenital. *Int J Hematol.* 2010;92(3):419-24. DOI:10.1007/s12185-010-0695-5
- Kim HJ, Kim KJ, Lee KH, et al. Interstitial lung disease in a patient with dyskeratosis congenita. *Tuberc Respir Dis.* 2013;74(2):70. DOI:10.4046/trd.2013.74.2.70
- Dvorak LA, Vassallo R, Kirmani S, et al. Pulmonary fibrosis in dyskeratosis congenita: report of 2 cases. *Hum Pathol.* 2015;46(1):147-52. DOI:10.1016/j.humphath.2014.10.003
- Parry EM, Alder JK, Qi X, et al. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood.* 2011;117(21):5607-11. DOI:10.1182/blood-2010-11-322149
- Glousker G, Touzot F, Revy P, et al. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *Br J Haematol.* 2015;170(4):457-71. DOI:10.1111/bjh.13442
- Karremann M, Neumaier-Probst E, Schlichtenbrede F, et al. Revesz syndrome revisited. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1-13. DOI:10.1186/s13023-020-01553-y
- Duprey PA, Steger JW. An unusual case of dyskeratosis congenita with intracranial calcifications. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(4):760-2. DOI:10.1016/s0190-9622(88)80357-8
- Alter BP, Baerlocher GM, Savage SA, et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenita. *Blood.* 2007;110(5):1439-47. DOI:10.1182/blood-2007-02-075598
- Gutierrez-Rodriguez F, Santana-Lemos BA, Scheucher PS, et al. Direct comparison of flow-FISH and qPCR as diagnostic tests for telomere length measurement in humans. *PloS one.* 2014;9(11):e113747. DOI:10.1371/journal.pone.0113747
- Демина И.А., Семченкова А.А., Кагирова З.Р., Попов А.М. Измерение абсолютной длины теломер методом проточной цитометрии. *Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019;17(4):68-74 [Demina IA, Semchenkova AA, Kagirowa ZR, Popov AM. Flow cytometric measurement of absolute telomere length. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2019;17(4):68-74 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-0-0-1-7
- Bessler M, Du HY, Gu B, Mason PJ. Dysfunctional telomeres and dyskeratosis congenita. *Haematologica.* 2007;92(8):1009-12. DOI:10.3324/haematol.11221
- Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2003;102(3):916-8. DOI:10.1182/blood-2003-01-0335
- Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *New Engl J Med.* 2005;352(14):1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa042980
- Sousa SR, Mota PC, Melo N, et al. Heterozygous TERT gene mutation associated with familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med Case Rep.* 2019;26:118-22. DOI:10.1016/j.rmcr.2018.12.005
- Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology.* 2011;53(5):1608-17. DOI:10.1002/hep.24217
- Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood.* 2009;113(26):6549-57. DOI:10.1182/blood-2008-12-192880
- Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood.* 2009;114(11):2236-43. DOI:10.1182/blood-2008-09-178871
- Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol treatment for telomere diseases. *New Engl J Med.* 2016;374(20):1922-31. DOI:10.1056/NEJMoa1515319
- Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, et al. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2014;165(3):349-57. DOI:10.1111/bjh.12748
- Al-Rahawan MM, Giri N, Alter BP. Intensive immunosuppression therapy for aplastic anemia associated with dyskeratosis congenital. *Int J Hematol.* 2006;83(3):275. DOI:10.1532/ijh97.06030
- García MSF, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med.* 2014;5:157. DOI:10.2147/JBM.S47437
- Trautmann K, Jakob C, von Grunhagen U, et al. Eltrombopag fails to improve severe thrombocytopenia in late-stage dyskeratosis congenita and diamond-blackfan-anaemia. *Thromb Haemost.* 2012;108(08):397-8. DOI:10.1160/TH12-02-0121
- Демина И.А., Овсянникова Г.С., Калинина И.И., и др. Значение длины теломер для индивидуализации терапии апластической анемии. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(5):97-103 [Demina IA, Ovsyannikova GS, Kalinina II, et al. Telomere length value for individualization of aplastic anemia therapy. *Pediatriya named after GN Speransky.* 2017;96(5):97-103 (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2017-95-5-97-103
- Fioredda F, Iacobelli S, Korthof ET, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2018;183(1):110-8. DOI:10.1111/bjh.15495
- Dokal I. Dyskeratosis congenital. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;1:480-6. DOI:10.1182/asheducation-2011.1.480

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу–Шульмана)

Г.М. Галстян^{✉1}, А.А. Масчан², Е.Е. Клебанова¹, И.И. Калинина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждаются подходы к лечению врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), или синдрома Апшоу–Шульмана. При врожденной ТТП достаточно выполнение трансфузий плазмы, используются также такие методы лечения, как терапевтический плазмообмен, введение концентрата фактора свертывания VIII, рекомбинантного ADAMTS13. Отдельно обсуждаются вопросы ведения пациенток с ТТП во время беременности, особенности лечения ТТП у детей.

Ключевые слова: ADAMTS13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Апшоу–Шульмана, беременность, терапевтический плазмообмен, рекомбинантный ADAMTS13

Для цитирования: Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу–Шульмана). Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 826–829. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914

REVIEW

Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadii M. Galstyan^{✉1}, Alexei A. Maschan², Elizaveta E. Klebanova¹, Irina I. Kalinina²

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses approaches to treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or Upshaw-Schulman syndrome. In congenital TTP, plasma transfusions are sufficient. Such treatment options as plasma exchange, administration of clotting factor VIII concentrate, recombinant ADAMTS13, are also used. Separately discussed issues of management of patients with TTP during pregnancy, and pediatric patients with TTP.

Keywords: ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw-Schulman syndrome, pregnancy, therapeutic plasma exchange, recombinant ADAMTS13

For citation: Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (7): 826–829. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем ишемического генеза вследствие тромбирования мелких артерий. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда (vWF). Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 < 10%.

Различают врожденную и приобретенную ТТП [1]. При врожденной ТТП (синдром Апшоу–Шульмана) в результате мутации гена, кодирующего синтез ADAMTS13, нарушается либо секреция этого фермента, либо его функция [2].

Цель – осветить вопросы лечения врожденной ТТП.

Трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) позволяют восполнить дефицит ADAMTS13 у больных наследственной ТТП. В острой фазе заболевания рекомендуются трансфузии СЗП до 20–40 мл/кг в сутки [3], однако даже существенно меньшие дозы СЗП нормализуют количество тромбоцитов в течение 2–3 сут. Период полужизни

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Галстян Геннадий Мартинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(495)612-48-59, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Масчан Алексей Александрович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. – дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0016-6698

Клебанова Елизавета Евгеньевна – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8141-9422

Калинина Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния детской гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0813-5626

✉ **Gennadii M. Galstyan**. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Alexei A. Maschan. ORCID: 0000-0002-0016-6698

Elizaveta E. Klebanova. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Irina I. Kalinina. ORCID: 0000-0002-0813-5626

ADAMTS13 2–3 дня [4], и требуются ежедневные трансфузии СЗП в течение 7–10 дней, чтобы достичь нормальной плазменной активности ADAMTS13. После купирования острой ситуации проводятся трансфузии СЗП в дозировке 10–15 мл/кг каждые 10–14 дней, однако частота трансфузий варьирует в зависимости от клинических проявлений и тяжести заболевания, а также частоты обострений. При опасности волемиической перегрузки вместо трансфузий СЗП может быть применен плазмообмен.

Возможно использование вместо СЗП трансфузий криосупернатанной плазмы (КСП). КСП – это компонент донорской крови человека, приготовленный из СЗП удалением криопреципитата [5]. В КСП по сравнению с СЗП и криопреципитатом значительно снижены концентрации фактора свертывания крови VIII (FVIII) (0,20 ед/л против 1,14 ед/л и 12,7 ед/л соответственно), фибриногена (1,98 г/л против 2,96 г/л и 8,2 г/л) vWF (0,16 ед/л против 1,27 ед/л и 8,35 ед/л), отсутствуют мультимеры vWF, концентрация ADAMTS13 в КСП близка к таковой в СЗП, но ниже на 10–20% [6–8].

Показаны большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с лечеными СЗП [9, 10]. КСП одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения ТТП [7]. По эффективности она не уступает СЗП [11]. Трансфузии КСП должны использоваться у пациентов, у которых нет гипофибриногенемии, поскольку в этом компоненте крови содержание фибриногена низкое.

Концентрат FVIII. Установлено, что в отдельных концентратах FVIII содержится большое количество ADAMTS13. При сравнении концентратов FVIII разных производителей (Koate-DVI, Wilate, Humate P, Alphanate, Emoclot, Humafactor-8, Kedrion Exp. FVIII Conc) установлено, что активность ADAMTS13 колеблется в них от менее 0,03 ед/л (Humafactor-8) до 9,08±0,7 ед/мл (Koate-DVI), а антиген ADAMTS13 – от неопределяемых значений (Humafactor-8) до 8,42±0,12 ед/мл (Koate-DVI) [12]. Имеются сообщения о лечении обострений и профилактике ТТП концентратами FVIII в дозе 15–30 МЕ/кг у 7 больных врожденной ТТП [13]. В клиническом наблюдении [14] 19-летний больной врожденной ТТП получал лечение концентратом FVIII Koate-DVI в дозе 30–35 МЕ/кг каждые 3–4 дня, что привело к увеличению количества тромбоцитов до 100×10^9 /л, повышению активности ADAMTS13 в плазме с 2 до 8% и ремиссии, которая длилась 36 мес. Принимая во внимание, что период полужизни ADAMTS13 в плазме составляет 72 ч, после инъекции Koate-DVI его активность ADAMTS13 вернется к исходным значениям через 6 дней. В ретроспективном исследовании приведены данные 6 больных врожденной ТТП, которые получали Koate-DVI в дозировке 30–50 МЕ/кг FVIII, что соответствовало 3–6 МЕ/кг ADAMTS13, длительность лечения составила от 1 года до 10 лет, все больные хорошо переносили лечение [15]. Однако лишь отдельные клинические наблюдения, отсутствие больших исследований и убедительных доказательств не позволяют Международному обществу специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH) рекомендовать применение концентратов FVIII для лечения ТТП, поскольку в концентратах FVIII может варьировать содержание ADAMTS13, неясна степень очистки ADAMTS13, достаточно ли его для лечения [16].

Рекомбинантный ADAMTS13 (rADAMTS13) является новым перспективным препаратом для лечения врожденной ТТП. В экспериментальной модели крысам вводили поликлональные антитела к ADAMTS13, а затем – vWF,

что приводило к развитию у животных ТТП-подобного синдрома (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, тромбы в почках, в мозге). Профилактическое введение rADAMTS13 предупреждало развитие ТТП у крыс [17]. В экспериментах на мышах, нокаутных по ADAMTS13, введение рекомбинантного vWF приводило к развитию анемии, шистосцитозу, повышению концентрации лактатдегидрогеназы в крови, тромбоцитопении, предварительное введение rADAMTS13 предотвращало возникновение этих изменений [18]. В настоящее время проведена I фаза многоцентрового проспективного исследования, в которое включены 15 больных врожденной ТТП и активность в плазме ADAMTS13 <6%, введение rADAMTS13 (BAX 930) в дозах 5, 20 и 40 ед/кг хорошо переносилось, приводило к дозозависимому увеличению активности ADAMTS13 в плазме до 7,5, 36,1 и 94,1% соответственно, определяемая активность ADAMTS13 в плазме сохранялась в течение 24, 240 и 280 ч соответственно, при этом не зафиксировано серьезных нежелательных явлений [19]. На основании сопоставимой с трансфузиями СЗП эффективности и отсутствием серьезных нежелательных явлений FDA одобрен ускоренный процесс по проведению сразу III фазы клинических исследований rADAMTS13 у больных врожденной ТТП [20]. Это многоцентровое рандомизированное исследование (ClinicalTrials.gov NCT03393975) запланировано компанией «Takeda», сроки проведения с 2017 по 2023 г. [21]. Планируется использовать rADAMTS13 (другие наименования BAX 930, TAK-755, SHP-655) в 2 когортах больных врожденной ТТП: в 1-й – с целью профилактики, во 2-й – для лечения «по требованию».

Терапевтический плазмообмен может быть использован для лечения врожденной ТТП в случаях, когда при лечении ТТП вследствие трансфузий больших объемов СЗП возникает угроза волемиической перегрузки. При плазмообмене восполняется дефицит ADAMTS13, элиминируются свободноциркулирующие мультимеры vWF, свободный гемоглобин и тромбин [22].

При проведении плазмообмена для замещения объема возможно использование КСП вместо СЗП.

Иное лечение

Переливание эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК). При массивном гемолизе и уменьшении концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л показано переливание ЭСК. Триггер для трансфузий ЭСК может быть повышен до 100 г/л у кардиологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или в связи с другими клиническими ситуациями [23]. Необходимо проводить терапию фолатами при активном гемолизе.

Переливание концентратов тромбоцитов. Переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличить частоту рецидивов [24]. Переливание тромбоцитов возможно только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме (кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и др.) либо перед выполнением инвазивных процедур.

Деагрегантная терапия. По данным Итальянской кооперативной группы, у больных, в течение года получавших деагрегантную терапию тиклопедином, была меньше частота рецидивов, чем у больных, не получавших деагреганты (6,25 и 21,4%) [25]. Поэтому целесообразен прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–100 мг/сут) после восстановления количества тромбоцитов более 50×10^9 /л.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). Риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной имму-

билизации, в связи с чем показана рутинная профилактика НМГ. Необходимо начинать профилактику НМГ после восстановления количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$.

Ведение пациенток с синдромом Апшоу–Шульмана во время беременности

Беременность – один из наиболее частых триггеров ТТП. Более того, при врожденной ТТП она нередко впервые проявляется именно во время первой беременности. «Неожиданная частота синдрома Апшоу–Шульмана при ТТП, начавшейся во время беременности» – так назвали свою статью авторы, когда выявили, что врожденная ТТП выявляется у каждой 4-й беременной с ТТП [26].

Беременным с врожденной ТТП достаточно трансфузий СЗП/КСП, профилактически раз в 2 нед в дозе 10 мл/кг от наступления беременности до 20 нед, чтобы поддержать активность ADAMTS13 около 15% [27, 28]. При наличии риска волемиической перегрузки может потребоваться проведение плазмообмена. Начиная с 20-й недели или если количество тромбоцитов остается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, отмечается повышение лактатдегидрогеназы, трансфузии СЗП/плазмообмены проводятся еженедельно до 6 нед после родов [28, 29]. При этом необходимо мониторировать плазменную активность ADAMTS13. Подобная тактика у 23 женщин с врожденной ТТП, у которых зафиксировано 53 беременности, позволила ни в одном случае не допустить материнской смертности и в 37 (80%) случаях родить здорового ребенка, было 15 потерь плода [28].

Показано, что исход беременности при синдроме Апшоу–Шульмана во многом зависит от тяжести заболевания. Из

34 беременных с тяжелым течением врожденной ТТП, у которых было 49 беременностей, умерли 6% и выжили всего 16 новорожденных. Среди беременных с нетяжелыми осложнениями не зафиксировано ни одного смертельного случая, но из 5 плодов живыми родились только 2, при отсутствии осложнений не имелось летальных исходов среди матерей, и выжили все родившиеся дети [30].

Особенности терапии ТТП у детей

У детей ТТП является исключительной редкостью, и соотношение врожденных и приобретенных форм принципиально отличается от такового у взрослых больных. По данным Французского регистра ТТП за 15 лет включены 74 ребенка, из них 29 (39%) с врожденной ТТП [31]. При врожденной ТТП (синдроме Апшоу–Шульмана) главной и единственной патогенетически обоснованной терапией являются регулярные трансфузии СПЗ с интервалом в 3–4 нед в дозировке 10 мл/кг. Перспективным остается применение rADAMTS13.

При уменьшении концентрации гемоглобина 70–80 г/л показаны трансфузии ЭСК, однако показания у каждого конкретного ребенка определяются темпами уменьшения концентрации гемоглобина, клинической переносимостью анемии и значениями ретикулоцитоза. Трансфузии концентратов тромбоцитов возможны только при жизнеугрожающих кровотечениях и никогда не должны применяться профилактически.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

КСП – криосупернатантная плазма
НМГ – низкомолекулярные гепарины
СЗП – свежемороженая плазма
ТТП – тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура
ЭСК – эритроцитосодержащие компоненты крови
ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with TromboSpondin type 1 repeats, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США
FVIII – фактор свертывания VIII
rADAMTS13 – рекомбинантный ADAMTS13
vWF – фактор фон Виллебранда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22. DOI:10.1111/jth.13571
- Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R, et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;2(1):e8-15. DOI:10.1055/s-0037-1615252
- Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220-6. DOI:10.1007/s12254-018-0429-6
- Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):11-23. DOI:10.1111/jth.12221
- Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Шерстнев Ф.С., и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(3):351-9 [Galstyan GM, Gaponova TV, Sherstnev FS, et al. Clinical guidelines for cryosupernatant transfusions. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020;65(3):351-9 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359
- Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, et al. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion.* 2013;53(12):3192-202. DOI:10.1111/trf.12182
- Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma Thomas. *Transfusion.* 2006;46:74-9. DOI:10.1111/j.1537-2995.2006.00674.x
- Freedman M, Rock G. Analysis of the products of cryoprecipitation: RiCoF is deficient in cryosupernatant plasma. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(2):179-82. DOI:10.1016/j.transci.2010.07.004
- Von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-8. DOI:10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
- Altuntas F, Aydogdu I, Kabuku S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):57-67. DOI:10.1016/j.transci.2006.05.014
- Rock G, Anderson D, Clark W, et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol.* 2005;129(1):79-86. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05418.x

12. Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol.* 2013;88(10):895-8. DOI:10.1002/ajh.23527
13. Scully M, Gattens M, Khair K, et al. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;135(1):101-4. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06264.x
14. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital ttp with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2013;35(7):551-3. DOI:10.1097/MPH.0b013e3182755c38
15. Aledort LM, Singleton TC, Ulsh PJ. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenia Purpura: A New Paradigm. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(7):524-7. DOI:10.1097/MPH.0000000000000917
16. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
17. Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, et al. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2336-42. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306014
18. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: Correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood.* 2012;119(25):6128-35. DOI:10.1182/blood-2011-09-380535
19. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. A recombinant ADAMTS-13: First-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63. DOI:10.1182/blood-2017-06-788026
20. FDA. FDA Fast Tracks Recombinant ADAMTS13 Enzyme Replacement Therapy. 2017.
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Prophylactic and On-demand Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP) With BAX 930 (rADAMTS13) – Full Text View – ClinicalTrials.gov. 2017.
22. Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28-31. DOI:10.4161/org.7.1.14027
23. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(4):372-435 [Akselrod BA, Balashova EN, Bautin AE, et al. [Clinical guidelines for red blood cell transfusion]. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2018;63(4):372-435 (in Russian)]. DOI:10.25837/HAT.2019.62.39.006
24. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127-9. DOI:10.1002/ajh.23997
25. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429-35.
26. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(24):5888-97. DOI:10.1182/blood-2012-02-408914
27. Savignano C, Rinaldi C, de Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):262-8. DOI:10.1016/j.transci.2015.11.005
28. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211-9. DOI:10.1182/blood-2014-02-553131
29. Gangaraju R, Rodgers GM. Upshaw-Schulman syndrome and pregnancy: successful management with plasma infusions. *Ann Hematol.* 2016;95(10):1745-6. DOI:10.1007/s00277-016-2755-2
30. Kasht R, Borogovac A, George JN. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol.* 2020;95(11):E316-8. DOI:10.1002/ajh.25964
31. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30125-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Болезнь Гоше: достижения и перспективы

Р.В. Пономарев✉, Е.А. Лукина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенное и хорошо изученное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие наследственного дефицита активности лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), участвующего в катаболизме сфинголипидов. Без преувеличения феноменальные успехи в изучении патогенеза и разработке специфической терапии данного заболевания во 2-й половине XX – начале XXI в. кардинально изменили клинический фенотип БГ, превратив тяжелое прогрессирующее заболевание в бессимптомный метаболический дефект. Эволюция представлений о БГ, тесно связанная с фундаментальными открытиями в области клеточной биологии, биохимии и генетики, может представлять интерес не только для узкой группы специалистов, занимающихся диагностикой и лечением БГ, но и для более широкой аудитории – как модель эффективной работы научного сообщества в лечении редкой метаболической патологии.

Ключевые слова: болезнь Гоше, лизосомные болезни накопления, глюкоцереброзидаза, заместительная ферментная терапия

Для цитирования: Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 830–836. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200912

HISTORY OF MEDICINE

Gaucher disease: achievements and prospects

Rodion V. Ponomarev✉, Elena A. Lukina

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Gaucher disease (GD) is the most common lysosomal storage disorder, resulting from a deficiency in the activity of a lysosomal enzyme – glucocerebrosidase, which is involved in the catabolism of sphingolipids. The phenomenal progress in understanding the pathogenesis and development of specific therapy of this disease over the past 60 years dramatically changed the clinical phenotype of GD, turning a severe progressive disorder into an asymptomatic metabolic defect. The evolution of the understanding of GD associated with fundamental discoveries in the field of cell biology, biochemistry and genetics may be of interest to a wide audience – as a model of the effective work of the scientific community in the treatment of rare metabolic pathology.

Keywords: Gaucher disease, lysosomal storage diseases, glucocerebrosidase, enzyme replacement therapy

For citation: Ponomarev RV, Lukina EA. Gaucher disease: achievements and prospects. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 830–836. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200912

Первые шаги

Датой первого описания болезни Гоше (БГ) считается 1882 г., когда французский студент-медик Филипп Шарль-Эрнест Гоше описал необычные крупные клетки при посмертном морфологическом исследовании селезенки женщины, страдавшей цитопенией и спленомегалией [1]. Вскоре свет увидели и другие работы, описывающие пациентов со сходными клиническими проявлениями, что привело к закреплению эпонима «болезнь Гоше». В дополнение к этому общепотребительным стал термин «клетка Гоше», который до настоящего времени используется морфологами для описания крупных, наполненных субстратом макрофагов, наличие которых в биопсийном материале характерно для всех лизосомных болезней накопления (ЛБН). При этом сам Филипп Гоше считал, что описал заболевание опухолевой природы – эпителиому селезенки. Истинная основа болезни, названной его именем, оставалась неизвестной еще более 80 лет.

Почти 20 лет спустя американский патолог Натан Брилл установил наследственный характер БГ, описав несколько случаев заболевания в одной семье [2]. Благодаря исследованиям Брилла был установлен системный характер БГ (описано «поражение» печени, селезенки и костного мозга) и проведена первая прижизненная диагностика заболевания по семейному скринингу.

Накопление клинического опыта привело к осознанию крайней фенотипической вариабельности БГ: пациенты отличались как возрастом манифестации, так и степенью выраженности основных симптомов заболевания. Наиболее значимым различием в фенотипе оказалось наличие или отсутствие специфического поражения центральной нервной системы (ЦНС), которое послужило основой для выделения 3 типов БГ. Так, в 1927 г. в работе С. Oberling была впервые описана форма заболевания, протекающая с вовлечением ЦНС в раннем детском возрасте, – фенотип, который впоследствии получил название острого нейропатического типа БГ (II тип) [3]. Еще 32 года спустя в

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономарев Родион Викторович – врач-гематолог отделения орфанных заболеваний. Тел.: +7(965)349-24-16; e-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Лукина Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением орфанных заболеваний. ORCID: 0000-0002-8774-850X

✉ Rodion V. Ponomarev. E-mail: ponomarev.r.v@icloud.com; ORCID: 0000-0002-1218-0796

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

работе Р. Hillborg был описан более поздний (в подростковом возрасте) вариант манифестации поражения ЦНС – хронический нейропатический тип БГ (III тип) [4]. Наиболее распространенный фенотип заболевания, протекающий без поражения ЦНС, был классифицирован как I тип БГ. Стоит отметить, что патофизиологическая основа такого фенотипического разнообразия БГ остается неизвестной до настоящего времени.

Субстрат

В 1907 г. F. Marchand впервые обратил внимание на накопление некоего «гиалиноподобного» вещества в клетках пациентов с БГ [5]. В 1924 г. H. Leib был очень близок к установлению химического состава субстрата БГ, определив его как галактоцереброзид (гликосфинголипид, имеющий в составе сфингозин, жирную кислоту и галактозу) [6]. Галактоцереброзид был известен с начала XX в. как липид, входящий в состав белого вещества головного мозга. Спустя 10 лет французский биохимик H. Aghion определила, применив метод оптического вращения раствора, что сахарной составляющей субстрата БГ является глюкоза [7]. Это открытие окончательно установило, что основным липидом, накапливающимся при БГ, является глюкоцереброзид. Он синтезируется практически каждой клеткой организма, однако большая часть накоплений данного метаболита возникает вследствие катаболизма гликосфинголипидов, поступающих из мембран стареющих клеток крови.

Лизосомы

В 1955 г., изучая углеводный обмен в гепатоцитах, бельгийский цитолог и биохимик Кристиан де Дюв обратил внимание на неожиданное изменение активности фермента кислой фосфатазы в зависимости от метода получения клеточных компонентов: в материале, полученном при дифференциальном центрифугировании измельченных клеток, активность кислой фосфатазы была в 10 раз ниже той, что определялась в материале, полученном в результате осмотической экстракции. Де Дюв и его команда сделали достаточно простое по своей концепции, но в то же время проницательное предположение о существовании мембранного барьера (который разрушался в процессе осмотической экстракции), препятствующего доступу фермента к субстрату *in vitro*, таким образом впервые описав новый тип клеточных органелл, впоследствии названных лизосомами [8, 9].

Несколько позже, в 1961 г., благодаря работе американского цитолога Алекса Новикова было получено гистохимическое подтверждение локализации гидролитических ферментов в лизосомах [10]. В 1974 г. Кристиан де Дюв получил Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за «изучение структурной и функциональной организации клеток».

Открытие лизосом вывело понимание клеточной биологии на новый уровень и стало основой выделения новой группы заболеваний – ЛБН. Путем изучения катаболизма различных макромолекул была установлена патофизиологическая связь между дефектом функционирования отдельных лизосомных ферментов и развитием заболеваний из группы ЛБН [11].

Эволюция представления о лизосомах, сопровождающая изучение их многочисленных биологических функций, позволяет утверждать, что истинное значение

лизосом для клетки значительно превзошло ожидания их первооткрывателей. Современная концепция отводит лизосомам роль метаболического и сигнального центра, который контролирует клеточный метаболизм и гомеостаз [12]. Неоспоримо значение лизосом в регуляции клеточного клиренса, энергетического обмена [13, 14], поддержании структуры цитоплазматической мембраны [15], а также процесса ремоделирования костей [16] и защите от патогенов [17]. Помимо значения лизосомной дисфункции в развитии ЛБН в последнее десятилетие активно изучается ее влияние на возникновение и течение целого ряда нейродегенеративных (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона) [18–20], опухолевых (в частности, рака поджелудочной железы) [21] и метаболических заболеваний (ожирения) [22].

Фермент

С момента распознавания глюкоцереброзида как основного субстрата БГ и до начала 1960-х годов не прекращались попытки установления метаболической поломки, приводящей к его накоплению. В середине 1950-х годов за решение данной проблемы взялся американский биохимик Роско Брэйди. В серии блестящих работ 1956–1965 гг. Роско Брэйди и команда Национального института здравоохранения (США) с помощью молекул, меченных радиоактивными нуклидами углерода ^{14}C , описали сначала анаболизм, а затем и катаболизм глюкоцереброзида [23]. Было установлено, что причина накопления субстрата заключается в замедленном катаболизме глюкоцереброзида вследствие наследственного дефицита активности фермента глюкоцереброзидазы, при этом данный метаболический дефект лежит в основе всех 3 типов БГ. Спустя всего 2 года (1967 г.) были разработаны надежные тесты для диагностики БГ, основанные на измерении активности глюкоцереброзидазы в отмытых лейкоцитах периферической крови [24]. Спустя еще 5 лет стала доступна пренатальная диагностика БГ [25]. Впервые прозвучала идея о том, что поступающий извне фермент может использоваться в качестве перспективного метода терапии БГ и других ферментопатий [26].

Ген

Появление новых методов молекулярной биологии позволило охарактеризовать ген, кодирующий глюкоцереброзидазу. В 1985 г. E. Ginns и соавт. локализовали ген *GBA* на хромосоме 1q21 с помощью гибридизации *in situ* [27]. Было установлено, что ген включает 11 экзонов и состоит из приблизительно 7000 пар оснований. Расшифровка полной последовательности *GBA* в конечном итоге позволила синтезировать рекомбинантный фермент для терапевтического использования.

Первой идентифицированной мутацией гена *GBA* стала замена цитозина на тимин в экзоне 10, приводящая к замене пролина на лейцин в положении 444 (*L444P*, по новой классификации – *L483P*) [28]. Несколько позже была описана наиболее распространенная мутация *N370S* (*N409S*) [29]. Число мутаций гена *GBA*, описанных на сегодняшний день, составляет более 500 (по данным Human Gene Mutation Database).

Расшифровка гена глюкоцереброзидазы и идентификация наиболее распространенных мутаций, лежащих в основе БГ, была воспринята научным сообществом очень позитивно. В частности, большие надежды возлагались на

выявление генотип-фенотипических корреляций, которые могли бы способствовать точной диагностике типа заболевания и прогнозировать его течение. Первоначально мутации *L444P* и *N370S* были описаны как мутации «типа 2» и «типа 1»: предполагалось, что мутации *L444P* соответствует более «тяжелый» фенотип заболевания, протекающий с поражением ЦНС. Однако по мере накопления данных стало понятно, что это чрезмерное упрощение. Мутация *L444P* наблюдалась у пациентов со всеми тремя типами БГ. Кроме того, пациенты с одинаковым генотипом (даже братья и сестры или близнецы) могут иметь разные клинические фенотипы, в частности разную степень поражения костно-суставной системы. В конечном итоге было установлено, что мутация *N370S* ассоциирована исключительно с нейронопатическим типом БГ, а биаллельность этой мутации, как правило, связана с легким течением заболевания [30]. Попытки выявления других генотип-фенотипических корреляций не увенчались успехом, что, вероятно, свидетельствует о наличии дополнительных генетических или метаболических модификаторов течения болезни.

Заместительная ферментная терапия

Разработка ферментного препарата для лечения БГ заняла более двух десятилетий. С целью минимизации сенсibilизации в качестве источника фермента командой Роско Брэйди была выбрана человеческая плацента. Применение экстракта плаценты в качестве лекарственного препарата требовало тщательной очистки материала [31]. Первый экспериментальный ферментный препарат был получен в 1973 г. Спустя год было проведено первое клиническое исследование эффективности и безопасности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) – полученный из плаценты фермент был внутривенно введен двум пациентам с БГ. Переносимость препарата была удовлетворительной, реакций гиперчувствительности не зарегистрировано. В качестве основного фармакодинамического показателя оценки эффективности терапии использовалась концентрация глюкоцереброзида в печени, исследованная путем биопсии органа до и после инфузий фермента. Результаты 2-й биопсии показали снижение концентрации глюкоцереброзида на 26% в образцах обоих больных [32].

Продолжение исследования на большей выборке пациентов показало еще более обнадеживающие результаты. Инфузии ферментного препарата не только приводили к быстрой нормализации исходно повышенной концентрации глюкоцереброзида в сыворотке крови, но и обеспечивали сохранение низких концентраций субстрата в течение нескольких недель [32]. Это важное наблюдение положило начало дальнейшим исследованиям, которые продемонстрировали клиническую эффективность концепции ЗФТ.

Применение ферментного препарата у большего числа пациентов было невозможно в связи с крайне трудоемким процессом очистки плацентарного экстракта, что потребовало модификации методики получения фермента. В 1977 г. S. Furbish и соавт. предложили метод хроматографии, основанной на высокой гидрофобности глюкоцереброзида. Для того чтобы обеспечить прикрепление фермента к гидрофобной аффинной колонке, исследователи экстрагировали раннюю фракцию плацентарной глюкоцереброзидазы с помощью бутанола (с целью удаления липидов, присутствующих в препарате) [33]. Объемы фермента, экстраги-

рованного по данной методике, могли обеспечить потребности в препарате сотен пациентов с БГ ежегодно.

Экстракция плацентарной глюкоцереброзидазы с помощью бутанола имела негативные последствия. Как выяснилось позже, бутанол удалял из препарата фосфатидилсерин, обеспечивающий поглощение фермента макрофагами (рецепторы макрофагов способны распознавать фосфатидилсерин и поглощать связанные с ним молекулы). Данное отличие в составе привело к нежелательному изменению биораспределения препарата: после инфузии фермент преимущественно поступал в гепатоциты, минуя клетки Купфера, содержащие основные накопления субстрата. Клинические исследования нового препарата показали его меньшую эффективность – часть пациентов с тяжелыми проявлениями БГ не отвечали на терапию ферментом.

В течение следующего десятилетия основные усилия были направлены на повышение захвата (интернализации) глюкоцереброзидазы тканевыми макрофагами, что было достигнуто в 1981 г. путем структурной модификации фермента. Удаление трех концевых олигосахаридов из сложных олигосахаридных цепей глюкоцереброзидазы (приводящее к обнажению маннозных остатков) способствовало 50-кратному повышению захвата фермента макрофагами (через маннозный рецептор), что принципиально улучшило терапевтические перспективы [34].

Дальнейшие исследования, целью которых являлось определение эффективной дозы ферментного препарата, носили эмпирический характер, а изучение фармакодинамики и фармакокинетики ограничивалось отсутствием животной модели. На основании серии работ, проведенных под руководством Роско Брэйди, было показано, что инфузии фермента в дозе 60 Ед/кг (1,6 мг/кг) массы тела с частотой 1 раз в 2 недели приводили к наиболее последовательному снижению концентрации глюкоцереброзида в печени, и, самое главное, у всех пациентов наблюдалось обратное развитие симптомов БГ – повышение показателей гемограммы, уменьшение размеров печени и селезенки [35]. В результате данных исследований в 1991 г. модифицированная плацентарная человеческая глюкоцереброзидаза (альглюоцераза) была одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения БГ в США.

На протяжении следующих 5 лет число пациентов с БГ, получавших ЗФТ, приблизилось к 1 тыс. Чрезвычайная сложность масштабирования производства плацентарного фермента на такое число больных заключалась в необходимости проводить экстракцию фермента из приблизительно 22 тыс. плацент для обеспечения годовой потребности в препарате одного пациента [36]. Настоящим прорывом, открывшим новую эру лечения БГ, стало появление в 1994 г. рекомбинантной ДНК-технологии, позволяющей синтезировать модифицированную макрофаг-нацеленную глюкоцереброзидазу с использованием различных клеточных культур (животного и растительного происхождения), что решило проблему надежного источника фермента.

Болезнь Гоше сегодня

Многолетний зарубежный и отечественный опыт применения ЗФТ при БГ позволяет говорить о ее исключительной эффективности и высокой безопасности.

Наиболее крупный анализ эффективности ЗФТ был опубликован в 2013 г. и включил более 750 пациентов,

получавших терапию имиглюцеразой в течение 10 лет. Было показано, что после длительной ферментной терапии у подавляющего большинства пациентов достигаются цели лечения БГ [37]:

- у 90% больных отмечается нормализация концентрации гемоглобина;
- более чем у 90% пациентов, имеющих исходную глубокую тромбоцитопению, наблюдается значительное повышение количества тромбоцитов (количество тромбоцитов $<60 \times 10^9/\text{л}$ через 10 лет терапии зарегистрировано только у 1% больных);
- более чем у 97% пациентов регистрируется уменьшение размера селезенки (в среднем в 4 раза).

В 2017 г. группой американских авторов была опубликована статья, в которой путем ретроспективного анализа данных международного регистра было показано, что распространенность тяжелых клинических проявлений БГ (в основном костно-суставных) значительно снизилась в течение последних двух десятилетий. Основная идея публикации заключалась в том, что группа больных, которым лечение было начато на заре появления ЗФТ, представляла собой наиболее «тяжелых» пациентов с высокой частотой спленэктомий (равной 40%) и большой липидной нагрузкой вследствие длительного интервала между появлением первых симптомов БГ и началом терапии (в среднем 15 до 19 лет). В течение последующих 10–15 лет, по мере того как ЗФТ становилась стандартом лечения БГ, частота спленэктомий, а также интервал от момента диагностики до начала лечения неуклонно уменьшались. Это привело к тому, что фенотип пациентов с БГ до начала патогенетического лечения к 2006 г. существенно изменился: доля спленэктомированных пациентов уменьшилась в среднем в 2,5 раза (до 0% у детей и до 19% у пациентов старше 60 лет), а частота асептических некрозов костей снизилась в 2,5–4,5 раза (в зависимости от возрастной группы пациентов – до 25–43%). Таким образом, даже до начала патогенетической терапии больные демонстрировали значительно менее тяжелое поражение костно-суставной системы [38].

При сравнении результатов вышеописанного исследования с данными Российского регистра БГ можно сделать вывод о сопоставимости большинства показателей, в том числе частоты проведения спленэктомий (в России – 23%, в США – от 16 до 19% среди взрослых больных) и медианы временных интервалов от момента диагностики БГ до начала ферментной терапии (в России – 6 мес, в США – от 6 до 10 мес). Данная информация дает основания полагать, что существующий стандарт медицинской помощи пациентам с БГ в России близок к оптимальному и способствует предотвращению развития костно-деструктивных осложнений.

Что дальше?

1. Объяснение фенотипической гетерогенности моногенного заболевания

Несмотря на то что БГ классифицируется как моногенное (или, другими словами, менделевское) заболевание, чрезвычайно широкое разнообразие его клинических проявлений позволяет считать такое определение упрощенным. Необходимость более точного прогнозирования клинического фенотипа БГ особенно актуальна в свете распространения программ неонатального скрининга наследственных заболеваний во многих развитых странах.

Фенотипическая вариабельность БГ может быть обусловлена сочетанием множества факторов, включая генетические, эпигенетические и средовые. Среди наиболее перспективных генетических модификаторов БГ рассматриваются гены *PSAP* (кодирующий сапозин С – белок активатор глюкоцереброзидазы) и *SCARB2* (кодирующий белок-транспортер глюкоцереброзидазы LIMP-2) [39]. Применение полноэкзомного и полногеномного секвенирования нового поколения у пациентов, имеющих идентичные генотипы и различающиеся фенотипы (например, у сиблингов), может помочь в идентификации генетических модификаторов.

2. Патофизиология поражения органов: асептические некрозы костей, гошеромы, легочная гипертензия

Современное понимание патогенеза поражения костно-суставной системы при БГ несовершенно. Действительно ли мы знаем, почему костная ткань при БГ настолько подвержена инфарктам? В качестве одного из основных факторов, приводящих к развитию асептических некрозов, рассматривается специфическая инфильтрация костного мозга, приводящая к увеличению внутрикостного давления, отеку и ишемии. Однако у ряда пациентов развитие асептических некрозов отмечается на фоне длительного периода патогенетической терапии и полного отсутствия специфической инфильтрации, а также любых других признаков активности БГ.

Другой клинической проблемой являются гошеромы – очаговые опухолеподобные скопления клеток Гоше, локализуемые в селезенке, печени и костях скелета. Механизм образования гошером практически не изучен, однако некоторые авторы проводят параллели между образованием гошером и макрофагальной инфильтрацией солидных опухолей (клетки Гоше, входящие в состав гошером, экспрессируют маркеры, характерные для макрофагов, ассоциированных с опухолью, – CD 163, CD 68 и VEGF) [40]. Примечательно, что размеры гошером не уменьшаются в результате ЗФТ, а их наличие ассоциируется с более глубокой цитопенией и худшим гематологическим ответом на ЗФТ.

Практически неизвестен механизм специфического поражения легочных сосудов при БГ, затрагивающего приблизительно 1% пациентов и приводящего к легочной артериальной гипертензии, зачастую устойчивой к ферментной терапии. Интересно, что развитие легочной гипертензии наблюдается исключительно у спленэктомированных пациентов [41].

3. Поиск надежных биомаркеров для контроля эффективности терапии и определения прогноза

Несмотря на более чем 20-летнюю историю изучения биомаркеров БГ, их реальная клиническая польза в повседневной практике остается неочевидной. Используемые в настоящее время маркеры активации макрофагов хитотриозидазы и хемокин CCL18 имеют существенные недостатки, ограничивающие их применение. Оба биомаркера обладают неполной чувствительностью и специфичностью в отношении БГ [42–44], их концентрация повышается как при других ЛБН, так и при ряде инфекционных (например, при туберкулезе и грибковых инфекциях), опухолевых (рак молочной железы), наследственных (бета-талассемия) и других (саркоидоз, атеросклероз) заболеваний [45]. Данные биомаркеры не обладают прогностической ценностью и не дают дополнительной информации о тропности БГ к органам и тканям (например, костно-суставной системе или легким).

Определенные надежды возлагаются на новый биомаркер – гликозилсфингозин (Lyso-Gb1), который является первым и единственным на данный момент биомаркером, имеющим прямую связь с метаболическим дефектом, лежащим в основе БГ. Гликозилсфингозин отражает непосредственно липидную перегрузку макрофагов, а не степень их активации или дисфункции. В отличие от хитотриозидазы и CLL18, гликозилсфингозин характеризуется 100% чувствительностью и специфичностью, изменение его концентрации не описано при других заболеваниях, в том числе из группы ЛБН [46, 47]. Тем не менее клиническую пользу данного биомаркера для контроля эффективности патогенетической терапии еще предстоит доказать.

4. Модификация терапии, соответствие дозы фермента объему субстрата

Принимая во внимание столь значительное изменение клинического фенотипа БГ за последние 30 лет, в частности регресс всех проявлений заболевания у значительной части больных, становится удивительным тот факт, что современные международные клинические рекомендации не предусматривают коррекции дозы и режима терапии у пациентов с остаточными накоплениями сфинголипидов.

В соответствии с концепцией соответствия дозы фермента объему субстрата в нашей стране продолжается разработка поддерживающего режима ЗФТ, предусматривающего увеличение интервалов между инфузиями рекомбинантной глюкоцереброзидазы до 4 нед (по сравнению со стандартными 2 нед). Предварительные результаты исследования показали высокую эффективность поддерживающего режима ЗФТ в сохранении стабильности показателей гемограммы, размеров органов и степени специфической инфильтрации костного мозга [48].

5. Генная терапия

Безусловно, основной оптимизм научного сообщества в отношении дальнейших перспектив лечения наследственных метаболических заболеваний связан с разработкой генной терапии.

Еще в 1990 г. командой Роско Брэйдли была показана принципиальная возможность восстановления активности глюкоцереброзидазы в гемопоэтических стволовых клетках с использованием методов генной инженерии. Трансдукция гена глюкоцереброзидазы с правильной последовательностью нуклеотидов в гемопоэтические стволовые клетки пациента проводилась *ex vivo* (с предшествующей мобилизацией и сбором клеток) с использованием ретровирусного вектора и способствовала нормализации активности глюкоцереброзидазы в этих клетках. Однако выполнение трансплантации аутологичных генно-модифицированных клеток без предшествующей миелоабляции приводило к приживлению лишь незначительной их части, поэтому терапевтический эффект достигнут не был [49]. Применение миелоаблативных режимов кондиционирования у пациентов с БГ было признано неэтичным в связи с наличием других вариантов эффективной и безопасной терапии.

Появление мышинной модели БГ в 2006 г. сделало возможным продолжение исследований в этой области. В серии последовательных публикаций шведских авторов была показана возможность излечения БГ с помощью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генетически модифицированных *ex vivo*. Через 5 мес после трансплантации у мышей регистрировалось повышение активности глюкоцереброзидазы в клетках костного мозга, селезенки и печени, что приводило к нормализации концентрации субстрата в органах и тканях и способствовало регрессу органомегалии и цитопении [50].

В 2019 г. большое внимание привлекла работа авторов из Китая, описывающая первое применение аденовирусного вектора для трансдукции генетического материала в клетки мышей с БГ *in vivo*, т.е. без необходимости выполнения трансплантации аутологичных стволовых клеток. Внутривенная инъекция вектора обеспечивала системную доставку и эффективную трансдукцию генетического материала и способствовала регрессу основных проявлений БГ [51]. Что особенно важно, аденовирусный вектор способен проникать через гематоэнцефалический барьер и может быть эффективен в лечении нейропатических типов БГ.

Заключение

Результаты, достигнутые в лечении БГ, уникальны и пока невозпроизводимы при других ЛБН. В частности, ЗФТ болезнью Фабри, Ниманна–Пика, мукополисахаридозов и цистиноза замедляет прогрессию отдельных проявлений заболевания, но не влияет на фенотип в целом. Стоит признать, что понимание патогенеза ЛБН, в особенности тропности накапливающегося субстрата к различным органам и тканям и механизмов их поражения, все еще весьма ограничено.

БГ сегодня – это заболевание с благоприятным прогнозом, характеризующееся большой продолжительностью и высоким качеством жизни пациентов. ЗФТ способствует регрессу или предупреждает развитие (при своевременном начале) всех основных проявлений заболевания. Необходимость пожизненных внутривенных инфузий фермента и высокая стоимость лечения являются наиболее значимыми недостатками данного вида терапии, что делает ее недоступной для пациентов из многих развивающихся стран.

Генная терапия, вероятно, станет следующим этапом в лечении БГ. Перспектива не только лечить, но и излечивать наследственные заболевания крайне привлекательна. Использование современных вирусных векторов с улучшенными характеристиками безопасности должно способствовать снижению рисков вмешательства в генетический аппарат клетки. Вне всякого сомнения, в ближайшие годы можно ожидать начала клинических исследований генной терапии БГ у человека.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БГ – болезнь Гоше

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

ЛБН – лизосомные болезни накопления

ЦНС – центральная нервная система

АИТЕПАТΥΡΑ/REFERENCES

1. Gaucher PC. De L'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. *Academic Thesis, Paris*. 1882; Available at: <https://archive.org/details/b30577792>. Accessed: 03.04.21
2. Brill NE. Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family. *Am J Med Sci*. 1901;121:377. DOI:10.1097/00000441-190104000-00001
3. Oberling CWP. La maladie de Gaucher chez le nourrisson. *Rev franç de pédiat*. 1927;3:475.
4. Hillborg PO. Gaucher's disease in Norrbotten. *Nord Med*. 1959;61:303-6.
5. Marchand FM. Über Sogennante idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher). *Munchen med Wchnschr*. 1907;54:1102-3.
6. Leib H. Cerebrosidespeicherung bei Splenomegalie Typus Gaucher. *Ztschr Physiol Chem*. 1924;140:305.
7. Aghion H. La Maladie de Gaucher Dans l'enfance (forme cardio-rénale). Dr. Thesis. Paris, 1934.
8. De Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol*. 1966;28:435-92. DOI:10.1146/annurev.ph.28.030166.002251
9. Novikoff AB, Beaufay H, De Duve C. Electron microscopy of lysosome-rich fractions from rat liver. *J Cell Biol*. 1956;2:179-84. DOI:10.1083/jcb.2.4.179
10. Essner E, Novikoff AB. Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy. *J Biophys Biochem Cytol*. 1961;9(4):773-84. DOI:10.1083/jcb.9.4.773
11. De Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science*. 1975;189(4198):186-94. DOI:10.1126/science.1138375
12. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med*. 2016;8(2):73-6. DOI:10.15252/emmm.201505966
13. Settembre C, Fraldi A, Medina DL, et al. Signals from the lysosome. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013;14:283-96. DOI:10.1038/nrm3565.Signals
14. Xu H, Ren D. Lysosomal physiology. *Annu Rev Physiol*. 2015;77:57-80. DOI:10.1146/annurev-physiol-021014-071649
15. Andrews NW, Almeida PE, Corrotte M. Damage control: Cellular mechanisms of plasma membrane repair. *Trends Cell Biol*. 2014;24(12):734-42. DOI:10.1016/j.tcb.2014.07.008
16. Mostov K, Werb Z. Journey across the osteoclast. *Science*. 1997;276(5310):219-20. DOI:10.1126/science.276.5310.219
17. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:593-623. DOI:10.1146/annurev.immunol.17.1.593
18. Do J, McKinney C, Sharma P, et al. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14:1-16. DOI:10.1186/s13024-019-0336-2
19. Petkau TL, Leavitt BR. Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*. 2014;37(7):388-98. DOI:10.1016/j.tins.2014.04.003
20. Stirnemann JÔ, Belmatoug N, Camou F, et al. A review of gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1-30. DOI:10.3390/ijms18020441
21. Liu L, Zhang N, Dou Y, et al. Lysosomal dysfunction and autophagy blockade contribute to IMB-6G-induced apoptosis in pancreatic cancer cells. *Sci Rep*. 2017. DOI:10.1038/srep41862
22. Rawnsley DR, Diwan A. Lysosome impairment as a trigger for inflammation in obesity: The proof is in the fat. *EBioMedicine*. 2020;56:102824. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.102824
23. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The Metabolism of Glucocerebrosides. I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem*. 1965;240:39-43.
24. Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, et al. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. *Science*. 1967;155(3758):86-8. DOI:10.1126/science.155.3758.86
25. Schneider RO, Ellis WG, Brady RO, et al. Infantile (type II) Gaucher's disease: In utero diagnosis and fetal pathology. *J Pediatr*. 1972;81(6):1134-9. DOI:10.1016/s0022-3476(72)80245-2
26. De Duve C. From cytases to lysosomes. *Fed Proc*. 1964;23:1045-9
27. Ginns EI, Choudary PV., Tsuji S, et al. Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: Implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(20):7101-5. DOI:10.1073/pnas.82.20.7101
28. Tsuji S, Choudary PV., Martin BM, et al. A Mutation in the Human Glucocerebrosidase Gene in Neuronopathic Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1987;316(10):570-5. DOI:10.1056/nejm198703053161002
29. Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, et al. Genetic heterogeneity in type I Gaucher disease: Multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85(7):2349-52. DOI:10.1073/pnas.85.7.2349
30. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372:1263-1271. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61522-6
31. Pentchev PG, Brady RO, Hibbert SR, et al. Isolation and characterization of glucocerebrosidase from human placental tissue. *J Biol Chem*. 1973;248:5256-5261. DOI:10.1016/s0021-9258(19)43595-3
32. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, et al. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency: Use of Purified Glucocerebrosidase in Gaucher's Disease. *N Engl J Med*. 1974;291:989-93. DOI:10.1056/NEJM197411072911901
33. Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, et al. Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74(8):3560-3563. DOI:10.1073/pnas.74.8.3560
34. Doebber TW, Wu MS, Bugianesi RL, et al. Enhanced macrophage uptake of synthetically glycosylated human placental β -glucocerebrosidase. *J Biol Chem*. 1982;257(5):2193-9.
35. Barton NW, Brady RO, Murray GJ, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – macrophage-targeted glucocerebrosidase for gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991;324(21):1464-70. DOI:10.1056/NEJM199105233242104
36. Eds. AH Futerman, A Zimran. Gaucher disease. Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
37. Starzyk K, Richards S, Yee J, et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90:157-63. DOI:10.1016/j.ymgme.2006.09.003
38. Mistry PK, Batista JL, Andersson HC, et al. Transformation in pretreatment manifestations of Gaucher disease type 1 during two decades of alglucerase/imiglucerase enzyme replacement therapy in the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2017;92(9):929-39. DOI:10.1002/ajh.24801
39. Davidson BA, Hassan S, Garcia EJ, et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat*. 2018;39:1739-51. DOI:10.1002/humu.23611
40. Ivanova M, Limgala RP, Changsila E, et al. Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;68:100-5. DOI:10.1016/j.bcmd.2016.10.018
41. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type I Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):91-8. DOI:10.1016/S1096-7192(02)00122-1
42. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: A novel surrogate marker

- for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33-9. DOI:10.1182/blood-2003-05-1612
43. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Role of chitotriosidase (Chitinase 1) under normal and disease conditions. *J Epithel Biol Pharmacol*. 2012;5:1-9. DOI:10.2174/1875044301205010001
44. Raskovalova T, Deegan PB, Yang R, et al. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: Protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Syst Rev*. 2017;6:1-10. DOI:10.1186/s13643-017-0483-x
45. Elmonem MA, van den Heuvel LP, Levchenko EN. Immunomodulatory Effects of Chitotriosidase Enzyme. *Enzyme Res*. 2016;2016:2682680. DOI:10.1155/2016/2682680
46. Hurvitz N, Dinur T, Cohen MB, et al. Glucosylsphingosine (Lyso-gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-9. DOI:10.3390/ijms20123033
47. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91:1082-9. DOI:10.1002/ajh.24491
48. Пономарев Р.В., Лукина Е.А., Сысоева Е.П. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):331-41 [Ponomarev RV, Lukina KA, Sysoeva EP, et al. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adults patients with type I Gaucher disease: preliminary results. *Russ J Hematol Transfusiology*. 2019;64(3):331-41 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341
49. Fink JK, Correll PH, Perry LK, et al. Correction of glucocerebrosidase deficiency after retroviral-mediated gene transfer into hematopoietic progenitor cells from patients with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(6):2334-8. DOI:10.1073/pnas.87.6.2334
50. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad USA*. 2006;103(37):13819-24. DOI:10.1073/pnas.0606016103
51. Du S, Ou H, Cui R, et al. Delivery of Glucosylceramidase Beta Gene Using AAV9 Vector Therapy as a Treatment Strategy in Mouse Models of Gaucher Disease. *Hum Gene Ther*. 2019;30:155-67. DOI:10.1089/hum.2018.072

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU